C/2025/1328

13.3.2025 г.

P9_TA(2024)0220

Кодекс на Съюза за лекарствените продукти за хуманна употреба

Законодателна резолюция на Европейския парламент от 10 април 2024 г. относно предложението за директива на Европейския парламент и на Съвета относно Кодекса на Съюза за лекарствените продукти за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/83/ЕО и Директива 2009/35/ЕО (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))

(Обикновена законодателна процедура: първо четене)

(C/2025/1328)

Европейският парламент,

— като взе предвид предложението на Комисията до Парламента и до Съвета (COM(2023)0192),

— като взе предвид член 294, параграф 2, член 114, параграф 1 и член 168, параграф 4, буква в) от Договора за функционирането на Европейския съюз, съгласно които Комисията е внесла предложението в Парламента (C9-0143/2023),

— като взе предвид член 294, параграф 3 от Договора за функционирането на Европейския съюз,

— като взе предвид становището на Европейския икономически и социален комитет от 25 октомври 2023 г. ([1]),

— след консултация с Комитета на регионите,

— като взе предвид член 59 от своя Правилник за дейността,

— като взе предвид становището на комисията по промишленост, изследвания и енергетика,

— като взе предвид писмото на комисията по правни въпроси,

— като взе предвид доклада на комисията по околна среда, обществено здраве и безопасност на храните (A9-0140/2024),

1. приема изложената по-долу позиция на първо четене;

2. приканва Комисията да се отнесе до него отново, в случай че замени своето предложение с друг текст, внесе или възнамерява да внесе съществени промени в това предложение;

3. възлага на своя председател да предаде позицията на Парламента съответно на Съвета и на Комисията, както и на националните парламенти.

([1]) ОВ C, C/2024/879, 6.2.2024 г., ELI: http://data.europa.eu/eli/C/2024/879/oj.

P9_TC1-COD(2023)0132

Позиция на Европейския парламент, приета на първо четене на 10 април 2024 г. с оглед на приемането на Директива (ЕС) 2024/... на Европейския парламент и на Съвета относно Кодекса на Съюза за лекарствените продукти за хуманна употреба и за отмяна на Директива 2001/83/ЕО и Директива 2009/35/ЕО

(текст от значение за ЕИП)

ЕВРОПЕЙСКИЯТ ПАРЛАМЕНТ И СЪВЕТЪТ НА ЕВРОПЕЙСКИЯ СЪЮЗ,

като взеха предвид Договора за функционирането на Европейския съюз, и по-специално член 114, параграф 1 и член 168, параграф 4, буква в) от него,

като взеха предвид предложението на Европейската комисия,

след предаване на проекта на законодателния акт на националните парламенти,

като взеха предвид становището на Европейския икономически и социален комитет,

като взеха предвид становището на Комитета на регионите,

в съответствие с обикновената законодателна процедура,

като имат предвид, че:

(1) Общото законодателство на Съюза в областта на фармацевтичните продукти е създадено през 1965 г. с две цели: опазване на общественото здраве и хармонизиране на вътрешния пазар на лекарствени продукти. Оттогава то се разви значително, но тези общи цели са в основата на всички преразглеждания. Законодателството урежда издаването на разрешения за търговия за всички лекарствени продукти за хуманна употреба, като в него се определят условията и процедурите за тяхното пускане и продължаващо предлагане на пазара. Основен принцип е, че разрешение за търговия се издава само за лекарствени продукти с положително съотношение полза/риск след оценка на тяхното качество, безопасност и ефикасност.

(2) Най-скорошното цялостно преразглеждане на това законодателство беше извършено между 2001 и 2004 г., а впоследствие бяха приети целенасочени актове за преразглеждане, свързани с наблюдението след получаване на разрешение (фармакологична бдителност) и с фалшифицираните лекарствени продукти. За изминалите почти 20 години от последното цялостно преразглеждане фармацевтичният отрасъл се промени и стана по-глобализиран както по отношение на разработването, така и по отношение на производството. Науката и технологиите също се развиха с бързи темпове. Въпреки това все още съществуват неудовлетворени медицински потребности, т.е. заболявания, за които няма лекарствено лечение или наличното лечение не води до оптимални резултати***, не е подходящо или е много скъпо, или лечение, насочено само към подгрупи на дадено заболяване***. Освен това някои пациенти не могат да се възползват от иновациите, тъй като цената на лекарствените продукти не е достъпна или те не се пускат на пазара в съответната държава членка. Налице е и по-голяма осведоменост за въздействието на лекарствените продукти върху околната среда. Съвсем наскоро пандемията от COVID-19 подложи рамката на тест за устойчивост. **[Изм. 1]**

(2а) Настоящата директива следва да допринася за прилагането на подхода „Едно здраве“, като се поставя акцент върху добре установената взаимосвързаност между здравето на човека, на животните и на екосистемите, както и върху необходимостта от включването на тези три аспекта в мерките, насочени към преодоляване на заплахите за общественото здравеопазване. Стресът и влошаването на състоянието на околната среда, включително загубата на биологично разнообразие, допринасят за предаването на болести между хората и животните и за тежестта на техните заболявания. Освен това замърсяването от активни фармацевтични съставки се отразява неблагоприятно върху качеството на водите и екосистемите, което създава рискове за общественото здравеопазване в световен мащаб. **[Изм. 2]**

(3) Настоящото преразглеждане се извършва в изпълнение на Фармацевтичната стратегия за Европа и има за цел да се насърчат иновациите, особено по отношение на неудовлетворените медицински потребности, като същевременно се намалят регулаторната тежест и въздействието на лекарствените продукти върху околната среда***; да се създаде привлекателна среда за научни изследвания***, ***разработване и производство на лекарства в Съюза;*** да се осигури достъп***, включително финансова достъпност,*** на пациентите до иновативни и утвърдени лекарствени продукти, като се обърне специално внимание на повишаването на сигурността на доставките и преодоляването на рисковете от недостиг при отчитане на предизвикателствата пред по-малките пазари на Съюза и да се създаде балансирана и конкурентна система, с която цените на лекарствените продукти се поддържат на достъпно равнище за здравните системи ***и пациентите***, като същевременно се възнаграждават иновациите. **[Изм. 3]**

(3а) Паралелно с настоящото преразглеждане Съюзът следва да укрепи европейската фармацевтична екосистема, за да се ускори научноизследователската дейност и разработването на нови лекарствени продукти и да се подкрепят иновациите чрез създаване на публично-частни партньорства и умножаване на институтите към университетски болници, центровете за високи постижения и биоклъстерите. **[Изм. 4]**

(3б) Редица програми на Съюза могат да се използват за финансиране на проекти за фармацевтични изследвания, като например „Хоризонт Европа“, InvestEU, EU4Health, политиката на сближаване и програмата „Цифрова Европа“. Съюзът следва също така да даде приоритет в своята програма за научни изследвания на участието в междудържавно сътрудничество, което дава възможност на транснационалните научни изследвания да отговорят на нуждите на общественото здраве. **[Изм. 5]**

(4) Настоящото преразглеждане е съсредоточено върху разпоредбите, свързани с постигането на неговите специфични цели; поради това то обхваща всички разпоредби, с изключение на разпоредбите, отнасящи се до фалшифицираните лекарствени продукти и до хомеопатичните ***продукти*** и традиционните растителни лекарствени продукти. Въпреки това за по-голяма яснота е необходимо Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([1]) да бъде заменена с нова директива. Ето защо разпоредбите относно фалшифицираните лекарствени продукти и хомеопатичните ***продукти*** и традиционните растителни лекарствени продукти се запазват в настоящата директива, без да се променя тяхното съдържание в сравнение с предишните хармонизации. С оглед на промените в управлението на Агенцията обаче Комитетът по растителните лекарствени продукти се заменя с работна група. **[Изм. 6]**

(5) Основната цел на всички правила, уреждащи разрешаването, производството, надзора, разпространението и употребата на лекарствени продукти, трябва да бъде опазването на общественото здраве. Тези правила следва също така да гарантират свободното движение на лекарствени продукти и премахването на пречките пред търговията с лекарствени продукти за всички пациенти в Съюза.

(6) В регулаторната рамка относно ~~употребата на лекарствени~~***лекарствените*** продукти ***за хуманна употреба*** следва също така да се отчитат потребностите на предприятията във фармацевтичния отрасъл и търговията с лекарствени продукти в рамките на Съюза, без да се застрашават качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти. **[Изм. 7]**

(7) ЕС и всички негови държави членки като страни по Конвенцията на Организацията на обединените нации за правата на хората с увреждания са обвързани от нейните разпоредби в рамките на своята компетентност. Това включва правото на достъп до информация, както е посочено в член 21, и правото на достъп до най-високия достижим стандарт на здравеопазване без дискриминация по признак на увреждане, както е посочено в член 25.

(8) С настоящото преразглеждане се запазва постигнатото равнище на хармонизация. Когато е необходимо и целесъобразно, с него също така се намаляват оставащите различия, като се установяват правила относно надзора и контрола на лекарствените продукти и относно правата и задълженията на компетентните органи на държавите членки за осигуряване на спазването на правните изисквания. С оглед на натрупания опит при прилагането на законодателството на Съюза в областта на фармацевтичните продукти и оценката на неговото функциониране регулаторната рамка трябва да бъде адаптирана към научния и технологичния напредък, настоящите пазарни условия и икономическата действителност в Съюза. Научното и технологичното развитие стимулира иновациите и разработването на лекарствени продукти, включително за терапевтични области, в които все още има неудовлетворени медицински потребности. За да се извлече полза от това развитие, рамката на Съюза относно фармацевтичните продукти следва да бъде адаптирана така, че да отговаря на научни достижения като геномиката и да може да обхваща авангардни лекарствени продукти, например персонализираните лекарствени продукти, ***новите лечения*** и трансформацията в технологиите, като например анализа на данни, цифровите инструменти и използването на изкуствен интелект. Това адаптиране допринася и за конкурентоспособността на фармацевтичната промишленост на Съюза. **[Изм. 8]**

(8а) Настоящата директива следва да има за цел да засили отворената стратегическа автономност на Съюза по отношение на неговите цели в областта на общественото здраве. Увеличаването на броя на базираните в ЕС клинични изпитвания и местното производство на активни фармацевтични съставки би подкрепило една по-издръжлива и устойчива европейската здравна екосистема. **[Изм. 9]**

(9) Лекарствените продукти за редки заболявания и за педиатрична употреба следва да подлежат на същите условия като всеки друг лекарствен продукт по отношение на тяхното качество, безопасност и ефикасност, например що се отнася до процедурите за издаване на разрешения за търговия, качеството и изискванията за фармакологична бдителност. За тях обаче се прилагат и специфични изисквания, предвид уникалните им характеристики. Тези изисквания, които понастоящем са определени в отделни законодателни актове, следва да бъдат интегрирани в общата правна рамка относно фармацевтичните продукти, за да се гарантира яснота и съгласуваност на всички мерки, приложими за тези лекарствени продукти. Освен това, тъй като някои лекарствени продукти, разрешени за употреба при деца, са

([1]) Директива 2001/83/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 6 ноември 2001 г. за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба (ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67).

разрешени от държавите членки, в настоящата директива следва да бъдат включени специални разпоредби. ***Следва да се положат усилия за справяне със срещаните проблеми, които се отнасят до лекарствени продукти за деца, като например несвоевременното провеждане на педиатрични клинични изследвания и неполучаване на данни, изисквани за разрешение за търговия, което води до значително забавяне на одобрението на лекарствени продукти за деца в сравнение с възрастните.*** **[Изм. 10]**

(10) Системата на общото законодателство в областта на фармацевтичните продукти, състояща се от директива и регламент, следва да се запази, за да се избегне разпокъсаността на националното законодателство в областта на лекарствените продукти за хуманна употреба, като се има предвид, че законодателството се основава на система от национални разрешения за търговия, издавани от държавите членки, и от разрешения за търговия на Съюза. Националните разрешения за търговия на държавите членки се издават и управляват въз основа на националното право, с което се прилага правото на Съюза относно фармацевтичните продукти. При оценката на общото законодателство в областта на фармацевтичните продукти не се стигна до заключението, че изборът на правен инструмент е довел до специфични проблеми или до липсата на хармонизация. Освен това от становище на платформата REFIT ([2]) от 2019 г. стана ясно, че сред държавите членки не е налице подкрепа за преобразуването на Директива 2001/83/ЕО в регламент.

(11) Директивата следва да бъде във взаимодействие с регламента, за да се създадат предпоставки за иновации и да се насърчи конкурентоспособността на фармацевтичната промишленост на ЕС, и по-специално на МСП. В това отношение се предлага балансирана система от стимули, която възнаграждава иновациите, особено в областите с неудовлетворени медицински потребности, както и иновациите, които достигат до пациентите и допринасят за подобряване на достъпа в целия Съюз***, и иновациите, които произтичат от разработки в Съюза***. За да стане нормативната уредба по-ефективна и по-благоприятна за иновациите, директивата има за цел също така да се намали административната тежест и да се опростят процедурите за предприятията. **[Изм. 11]**

(11a) Настоящата директива следва да бъде в съответствие с целите на Съюза по отношение на насърчаването на научните изследвания, иновациите, цифровизацията, търговията, международното развитие и промишлената конкурентоспособност. **[Изм. 12]**

(12) Определенията и приложното поле на Директива 2001/83/ЕО следва да бъдат изяснени, за да се постигнат високи стандарти за качество, безопасност и ефикасност на лекарствените продукти и да се преодолеят евентуални регулаторни пропуски, дължащи се на научното и технологичното развитие, без да се променя общият обхват ***или да се засягат националните правомощия в това отношение*** — например по отношение на продуктите с малък обем, производството в „болничната стая“ или персонализираните лекарствени продукти, които не са свързани с промишлен производствен процес. **[Изм. 13]**

(13) За да се избегне дублирането на изискванията за лекарствените продукти в настоящата директива и в регламента, общите стандарти по отношение на качеството, безопасността ~~и,~~ ефикасността ***и риска за околната среда*** на лекарствените продукти, установени в настоящата директива, следва да се прилагат както за лекарствените продукти, обхванати от национално разрешение за търговия, така и за лекарствените продукти, обхванати от централизирано разрешение за търговия. Ето защо изискванията за подаване на заявление за лекарствен продукт са валидни и в двата случая; също така правилата относно начина на отпускане, информацията за продукта, регулаторната защита, правилата относно производството, доставката, рекламата и надзора и други национални изисквания следва да се прилагат и за лекарствените продукти, обхванати от централизирано разрешение за търговия. **[Изм. 14]**

(14) Дали даден продукт попада в обхвата на определението за лекарствен продукт трябва да се преценява за всеки отделен случай, като се вземат предвид факторите, посочени в настоящата директива, като например формата на представяне на продукта или неговите фармакологични, имунологични или метаболитни свойства.

(15) С цел да се вземат предвид както появата на нови терапии, така и нарастващият брой на така наречените „гранични“ продукти между отрасъла на лекарствените продукти и други отрасли, някои определения и дерогации следва да бъдат изменени, за да се избегне всякакво съмнение относно приложимото законодателство***. В случаите, в които все още липсва яснота относно регулаторния статут на даден продукт, компетентните органи или Агенцията и съответните консултативни органи, отговарящи за други регулаторни рамки, а именно медицинските изделия и субстанциите от човешки произход, следва да участват в консултации. В такива случаи се прави справка с посочения в Регламент (ЕС) 2024/1938 на Европейския парламент и на Съвета*** ([3]) ***компендиум, по целесъобразност. Ако след справката с указателя остава съмнение относно регулаторния статут, съответните органи следва да проведат допълнителни консултации за определяне на регулаторния статут. Комисията и държавите членки следва да улеснят сътрудничеството между Агенцията, националните компетентни органи и консултативните органи, създадени съгласно друго законодателство на Съюза. Становищата и препоръките на Агенцията и на съответните консултативни органи относно регулаторния статут***

([2]) Усилията на ЕС за опростяване на законодателството — годишно изследване относно тежестта за 2019 г.), https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Регламент (ЕС) 2024/1938 на Европейския парламент и на Съвета от 13 юни 2024 г. относно стандартите за качество и безопасност на субстанциите от човешки произход, предназначени за приложение при човека, и за отмяна на Директива 2002/98/ЕО и Директива 2004/23/ЕО (ОВ L, 2024/1938, 17.7.2024 г., ELI: http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj).***

на продукта следва да бъдат публикувани след провеждането на консултациите. Със същата цел, а именно да се изяснят ситуациите, при които даден продукт попада напълно в обхвата на определението за лекарствен продукт, като същевременно отговаря на определението за други регулирани продукти, се прилагат правилата за лекарствените продукти съгласно настоящата директива. Освен това, за да се гарантира яснотата на приложимите правила, е целесъобразно също така да се подобри съгласуваността на терминологията, ползвана в законодателството в областта на фармацевтичните продукти, и да се посочат ясно продуктите, които не попадат в приложното поле на настоящата директива. **[Изм. 15]**

(16) Новото определение за вещество от човешки произход (ВЧП) в [Регламента относно ВЧП] обхваща всяко вещество, взето от човешкото тяло по какъвто и да било начин, независимо от това дали съдържа клетки, или не и дали отговаря на определението за „кръв“, „тъкан“ или „клетка“, например кърмата, чревната флора и всяко друго ВЧП, което може да се прилага при човека в бъдеще. Веществата от човешки произход, различни от тъкани и клетки, могат да се превърнат в лекарствени продукти, получени от ВЧП, различни от ЛПМТ, когато ВЧП е подложено на промишлен процес, включващ систематизация, възпроизводимост и операции, извършвани рутинно или на партиди, в резултат на които се получава продукт със стандартизиран състав. Когато даден процес се отнася до извличането на активна съставка от ВЧП, различно от тъкани и клетки, или до трансформирането на ВЧП, различно от тъкани и клетки, чрез промяна на присъщите му свойства, това също следва да се счита за лекарствен продукт, получен от ВЧП. Когато даден процес се отнася до концентриране, отделяне или изолиране на елементи при приготвянето на кръвни съставки, това не следва да се счита за промяна на присъщите им свойства.

(17) За да се избегнат съмнения, безопасността и качеството на човешките органи, предназначени за трансплантация, се регулират единствено от Директива 2010/53/ЕС на Европейския парламент и на Съвета ([4]), а безопасността и качеството на веществата от човешки произход, предназначени за асистирана репродукция, се уреждат единствено от [Регламента относно ВЧП или, ако не е в сила, Директива 2004/23/ЕО].

(18) Лекарствените продукти за модерна терапия, които се изготвят по индивидуално лекарско предписание за продукт по поръчка за определен пациент за конкретен случай, съобразно специфични стандарти за качество и се използват в рамките на същата държава членка в лечебно заведение на изключителната професионална отговорност на лекар ***или болничен фармацевт***, следва да бъдат изключени от приложното поле на настоящата директива, като в същото време се следи да не се засягат приложимите правила на Съюза за качество и безопасност („изключение за лечебни заведения“). Опитът показва, че съществуват големи различия в прилагането на изключението за лечебни заведения между държавите членки. За да се подобри ***и хармонизира*** прилагането на изключението за лечебни заведения, с настоящата директива се въвеждат мерки за събиране и докладване на данни, както и ежегоден преглед на тези данни от компетентните органи и публикуването им от Агенцията в хранилище. Освен това въз основа на предоставените от държавите членки данни Агенцията следва да представи доклад за прилагането на изключението за лечебни заведения, за да се проучи дали следва да бъде установена адаптирана рамка за някои по-малко сложни ЛПМТ~~, които са разработени и се използват по силата на изключението за лечебни заведения~~. Когато разрешение за производство и употреба на ЛПМТ, издадено по силата на изключение за лечебни заведения, бъде отменено поради опасения, свързани с безопасността, съответните компетентни органи следва да уведомяват компетентните органи на другите държави членки. ***Компетентните органи следва да подкрепят академичните институции и други организации с нестопанска цел чрез изискванията на клаузата за освобождаване на болниците.*** **[Изм. 16]**

(18а) Агенцията следва да създаде програма, чиято цел е да насочва академичните и други организации с нестопанска цел към централизираната процедура за издаване на разрешение за търговия. Тази програма следва да може да се основава на резултатите от пилотната програма на Агенцията за засилена подкрепа на академичните среди и организациите с нестопанска цел за разработване на лекарствени продукти за модерна терапия, която стартира през септември 2022 г. **[Изм. 17]**

(19) Настоящата директива не следва да засяга разпоредбите на Директива 2013/59/Евратом на Съвета ([5]), включително по отношение на обосновката и оптимизирането на защитата на пациентите и на другите лица, подложени на медицинско облъчване с йонизиращо лъчение. В случай на радиофармацевтици, използвани за терапия, разрешенията за търговия, дозировката и правилата за прилагане трябва по-специално да отговарят на изискванията на посочената директива, съгласно която облъчванията на целеви обеми се планират индивидуално и резултатите от

([4]) Директива 2010/45/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 7 юли 2010 г. относно стандартите за качество и безопасност на човешките органи, предназначени за трансплантация (ОВ L 207, 6.8.2010 г., стр. 14).

([5]) Директива 2013/59/Евратом на Съвета от 5 декември 2013 г. за определяне на основни норми на безопасност за защита срещу опасностите, произтичащи от излагане на йонизиращо лъчение и за отмяна на директиви 89/618/Евратом, 90/641/Евратом, 96/29/Евратом, 97/43/Евратом и 2003/122/Евратом (ОВ L 13, 17.1.2014 г., стр. 1);

тях се проверяват по подходящ начин, като дозите за нецелевите обеми и тъкани се поддържат на най-ниското разумно постижимо ниво и в съответствие с радиотерапевтичната цел на облъчването.

(20) В интерес на общественото здраве пускането на лекарствен продукт на пазара в Съюза следва да се допуска само когато за него е издадено разрешение за търговия и когато неговото качество, безопасност ~~и,~~ ефикасност ***и ниският му риск за околната среда*** са доказани. От това изискване обаче следва да се предвиди изключение в случай на спешна необходимост от прилагане на даден лекарствен продукт, за да се отговори на специфичните потребности на пациента, или в случай на потвърдено разпространение на патогени, токсини, химически агенти или ядрена радиация, които биха могли да причинят вреда. По-специално, с цел да се удовлетворят специфични потребности, на държавите членки следва да бъде дадена възможност да изключват от разпоредбите на настоящата директива лекарствени продукти, доставени по добросъвестна и незаявена поръчка, изготвени в съответствие със спецификациите на упълномощен медицински специалист и предназначени за употреба от определен пациент на пряката лична отговорност на медицинския специалист. На държавите членки следва също така да бъде дадена възможност да разрешават временно разпространението на неразрешен лекарствен продукт в отговор на предполагаемо или потвърдено разпространение на патогени, токсини, химически агенти или ядрена радиация, всяко от които може да причини вреда. **[Изм. 18]**

(21) Решенията за издаване на разрешение за търговия следва да се вземат въз основа на обективни научни критерии за качество, безопасност и ефикасност на съответния лекарствен продукт, като се изключват икономически или други съображения. Държавите членки обаче следва да могат по изключение да забраняват употребата на лекарствени продукти на своята територия.

(22) Данните и документите, които трябва да придружават заявлението за разрешение за търговия за лекарствен продукт, доказват, че терапевтичната ефикасност на продукта има превес над потенциалните рискове. Съотношението полза/риск за всички лекарствени продукти ще се оценява при пускането им на пазара и по всяко друго време, когато компетентният орган сметне за подходящо.

(22а) Следва да се обърне специално внимание на състава на клиничните изпитвания, за да се гарантират равнопоставеност на половете и изчерпателни клинични данни. **[Изм. 19]**

(23) Тъй като пазарните механизми сами по себе си се оказват недостатъчни, за да се стимулират необходимите научни изследвания и разработването и разрешаването на лекарствени продукти, предназначени за употреба сред детското население, е въведена система от задължения, от една страна, и предимства и стимули, от друга.

(24) Ето защо за нови лекарствени продукти и за разработването на педиатрични показания на вече разрешени лекарствени продукти, обхванати от патент или от сертификат за допълнителна закрила, е необходимо да се въведе изискване за представяне на резултатите от изследванията сред детското население в съответствие с одобрен план за педиатрично изследване или на доказателство, че продуктът е получил освобождаване или отсрочка в момента на регистрирането на заявление за разрешение за търговия или на заявление за ново терапевтично показание, нова лекарствена форма или нов път на въвеждане. За да се избегне обаче излагането на деца на ненужни клинични изпитвания или поради естеството на лекарствените продукти, това изискване следва да не се прилага за генерични или за подобни биологични лекарствени продукти и за лекарствени продукти, разрешени по процедурата за добре установена медицинска употреба, нито за хомеопатични ***продукти*** и традиционни растителни лекарствени продукти, разрешени по опростените процедури за регистрация съгласно настоящата директива. **[Изм. 20]**

(25) С цел да се гарантира, че данните в подкрепа на разрешението за търговия относно употребата при деца на продукт, който подлежи на разрешение съгласно настоящия регламент, са правилно разработени, компетентните органи следва да проверяват съответствието с одобрения план за педиатрично изследване, както и всички документи за освобождаване и отсрочка на етапа на валидиране на заявленията за разрешение за търговия.

(26) За да се възнагради спазването на всички мерки, включени в одобрения план за педиатрично изследване, ако в информацията за продукти, обхванати от сертификат за допълнителна закрила, са включени съответни данни за резултатите от проведените изследвания, следва да се предостави предимство под формата на шестмесечно удължаване на срока на действие на сертификата за допълнителна закрила, създаден с [Регламент (ЕО) № 469/2009 на Европейския парламент и на Съвета ([6]) — СП, моля, заменете препратката с новия инструмент, когато бъде приет].

([6]) Регламент (ЕО) № 469/2009 на Европейския парламент и на Съвета от 6 май 2009 г. относно сертификата за допълнителна закрила на лекарствените продукти (ОВ L 152, 16.6.2009 г., стр. 10).

(27) Някои данни и документи, които обикновено трябва да се подават със заявлението за разрешение за търговия, следва да не се изискват, ако лекарственият продукт е генеричен лекарствен продукт или подобен на него биологичен лекарствен продукт (биоподобен лекарствен продукт), който е разрешен или е бил разрешен за употреба в Съюза. Както генеричните, така и биоподобните лекарствени продукти са важни за осигуряването на достъп до лекарствени продукти за по-широка група пациенти ***на по-достъпни цени*** и за създаването на конкурентен вътрешен пазар. В съвместна декларация органите на държавите членки потвърдиха, че опитът с одобрените биоподобни лекарствени продукти през последните 15 години показва, че те са сравними по отношение на ефикасността, безопасността и имуногенността с техния референтен лекарствен продукт и следователно са взаимозаменяеми и могат да се използват вместо референтния продукт (или обратното) или да се заместват с друг лекарствен продукт, който е биоподобен на същия референтен продукт. **[Изм. 21]**

(28) Опитът показва, че е препоръчително да се уточнят по-добре случаите, при които не е необходимо да се представят резултати от токсикологични и фармакологични тестове или клинични изследвания за получаване на разрешение за лекарствен продукт, подобен по същество на вече разрешен продукт, като се гарантира, че иновативните предприятия не се поставят в неблагоприятно положение. За тези определени категории лекарствени продукти съкратена процедура дава възможност на заявителите да се позовават на данни, подадени от предишни заявители, и съответно да представят само някои специфични документи.

(29) За генеричните лекарствени продукти трябва да се докаже само еквивалентността на генеричния лекарствен продукт с референтния лекарствен продукт. За биологичните лекарствени продукти на компетентните органи се предоставят само резултатите от тестовете и изследванията за сравнимост. За хибридните лекарствени продукти, т.е. в случаите, когато лекарственият продукт не попада в обхвата на определението за генеричен лекарствен продукт или при който има промени в концентрацията, лекарствената форма, пътя на въвеждане или терапевтичните показания в сравнение с референтния лекарствен продукт, резултатите от подходящите неклинични тестове или клинични изследвания се предоставят, доколкото са необходими, за да се изгради научна връзка с данните, на които се основава разрешението за търговия за референтния лекарствен продукт. Същото се отнася и за биохибридните лекарствени продукти, т.е. в случаите на биоподобен лекарствен продукт, при който има промени в концентрацията, лекарствената форма, пътя на въвеждане или терапевтичните показания в сравнение с референтния биологичен лекарствен продукт. В последните две ситуации чрез научната връзка се установява, че активното вещество на хибрида не се различава значително по своите свойства по отношение на безопасността или ефикасността. Когато то се различава значително по отношение на тези свойства, заявителят трябва да подаде пълно заявление.

(30) Вземането на регулаторни решения относно разработването, разрешаването и надзора на лекарствени продукти може да бъде подкрепено от достъп до здравни данни и анализ на такива данни, включително от практиката, т.е. здравни данни, генерирани извън обхвата на клинични изследвания, когато е целесъобразно. Компетентните органи следва да могат да използват тези данни, включително чрез оперативно съвместимата инфраструктура на европейското пространство на здравни данни. ***Данните, генерирани чрез методи in silico, като изчислително моделиране и симулация, молекулно моделиране, механистично моделиране, цифров близнак и изкуствен интелект, когато е целесъобразно, също биха могли да се използват за подпомагане на вземането на регулаторни решения.*** **[Изм. 22]**

(31) С Директива 2010/63/ЕС на Европейския парламент и на Съвета ([7]) се установяват разпоредби за защита на животните, използвани за научни цели, въз основа на принципите на заместване, намаляване и облекчаване. Тези принципи на заместване, намаляване и облекчаване следва да се вземат под внимание във всички изследвания с използването на животни, чрез които се набавя съществена информация относно качеството, безопасността и ефикасността на даден лекарствен продукт, когато е налице полагане на грижи и използване на живи животни за научни цели, и изследванията следва да се ***използват единствено съобразно необходимостта и да се*** оптимизират, за да се постигат най-удовлетворителни резултати с най-малко на брой животни***. Заявителят на разрешение за търговия не следва да провежда изпитвания върху животни, ако са налице задоволителни от научна гледна точка методи за изпитване без използване на животни. Когато не съществуват задоволителни от научна гледна точка методи за изпитване без използването на животни, заявителите, които провеждат изпитвания върху животни, следва да гарантират, че принципът на заместване, намаляване и облекчаване на изпитванията върху животни за научни цели се прилага за всяко изпитване върху животни в подкрепа на своето заявление***. Процедурите при такова изпитване следва да се разработват така, че да се избегне причиняването на болка, страдание, дистрес или трайно увреждане на животните, при спазване на наличните насоки на ЕМА и на Международната конференция по хармонизация. По-специално заявителят на разрешение за търговия и притежателят на разрешение за търговия следва да вземат предвид принципите, установени в Директива 2010/63/ЕС, включително, когато е възможно, да използват методологии с нов подход вместо изпитвания върху животни. Те може да включват, наред с другото, следното: in vitro модели, като микрофизиологични системи, включително органи върху чип, (2D и 3D-) модели на клетъчни култури, органоиди и модели, базирани на човешки стволови клетки; инструменти in silico или ***групиране и*** подходи read-across***, модели на яйца на водни видове, както и безгръбначни видове***. **[Изм. 23]**

([7]) Директива 2010/63/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 22 септември 2010 г. относно защитата на животните, използвани за научни цели (ОВ L 276, 20.10.2010 г., стр. 33).

(32) Следва да бъдат въведени процедури за улесняване на съвместните изпитвания върху животни, когато е възможно, за да се ~~избегне ненужното дублиране на~~***избегнат ненужни*** изпитвания с живи животни, попадащи в приложното поле на Директива 2010/63/ЕС. Заявителите на разрешения за търговия и притежателите на разрешения за търговия следва да полагат всички усилия за повторно използване на резултатите от изследвания върху животни и да правят публично достояние резултатите от изследвания върху животни. За заявления за разрешение за търговия по съкратената процедура заявителите следва да се позовават на съответните изследвания, проведени за референтния лекарствен продукт. **[Изм. 24]**

(33) По отношение на клиничните изпитвания на лекарствени продукти, предназначени за разрешаване в рамките на Съюза, особено когато се провеждат извън Съюза, при оценката на заявлението за разрешение за търговия следва да се провери дали тези изпитвания са проведени в съответствие с принципите на добрата клинична практика и с етични изисквания, равностойни на разпоредбите на Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета ([8]).

(34) Съществува възможност при определени обстоятелства и при спазване на специфични задължения или условия да се издават разрешения за търговия при определени условия или при извънредни обстоятелства. Законодателството следва да позволява при сходни обстоятелства лекарствените продукти със стандартно разрешение за търговия за нови терапевтични показания да се разрешават при определени условия или при извънредни обстоятелства. Продуктите, разрешени при определени условия или при извънредни обстоятелства, следва по принцип да отговарят на изискванията за стандартно разрешение за търговия, като се изключат специфичните дерогации или условия, посочени в съответното разрешение за търговия, издадено при определени условия или при извънредни обстоятелства, и подлежат на специален преглед на изпълнението на наложените специфични условия или задължения. В такива случаи основанията за отказ за издаване на разрешение за търговия следва да се прилагат mutatis mutandis.

***(34а) Когато оценката на риска за околната среда е непълна или недостатъчно обоснована за лекарствен продукт, разрешен преди 30 октомври 2005 г., следва да бъде възможно националното разрешение за търговия да бъде отменено. Въпреки това следва да се обърне необходимото внимание, за да се избегне ограничаването на достъпа на пациентите до такива лекарствени продукти, преди да се вземе решение за отмяна.* [Изм. 25]**

(35) С изключение на лекарствените продукти, за които се прилага централизираната процедура за издаване на разрешение, установена с [преработения Регламент (ЕС) № 726/2004], разрешението за търговия за лекарствен продукт следва да се издава от компетентен орган в една държава членка. За да се избегне ненужна административна и финансова тежест за заявителите и за компетентните органи, пълна и задълбочена оценка на заявлението за разрешаване на даден лекарствен продукт следва да се прави само веднъж. Поради това е целесъобразно да се определят специални процедури по взаимно признаване на националните разрешения. Освен това следва да е възможно паралелно подаване на едно и също заявление в няколко държави членки с цел обща оценка под ръководството на една от засегнатите държави членки.

(36) В рамките на тези процедури следва също така да бъдат определени правила, по които евентуални разногласия между компетентните органи на държавите членки да се разрешават в координационна група относно лекарствените продукти по процедурата по взаимно признаване и децентрализираната процедура („координационната група“) без неоправдано забавяне. В случай на разногласие между държавите членки относно качеството, безопасността и ефикасността на лекарствения продукт, следва да се пристъпи към научна оценка на проблема в съответствие със стандартите на Съюза, за да се стигне до единно решение, което да е задължително за засегнатите държави членки. Това решение следва да бъде прието по ускорена процедура, като се осигури тясно сътрудничество между Комисията и държавите членки.

(37) В определени случаи на сериозно разногласие, което не може да бъде разрешено, въпросът следва да бъде разгледан на по-високо равнище и да бъде обект на научно становище от страна на Агенцията, което впоследствие да бъде изпълнено посредством решение на Комисията.

(38) За по-добра защита на общественото здраве и за да се избегне излишното дублиране на усилия при разглеждането на заявленията за разрешение за търговия с лекарствени продукти, държавите членки следва систематично да изготвят доклади за оценка по отношение на всеки разрешен от тях лекарствен продукт и да ги представят при поискване. Освен това държавите членки следва да могат да спират разглеждането на заявление за разрешение за пускане на пазара на лекарствен продукт, което е в процес на разглеждане от друга държава членка, за да може да бъде признато решението, взето от тази друга държава членка.

([8]) Регламент (ЕС) № 536/2014 на Европейския парламент и на Съвета от 16 април 2014 г. относно клиничните изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба, и за отмяна на Директива 2001/20/ЕО (ОВ L 158, 27.5.2014 г., стр. 1).

(39) В интерес на възможно най-широкия достъп до лекарствени продукти държава членка, която има интерес да получи достъп до определен лекарствен продукт, за който се издава разрешение по децентрализираната процедура и по процедурата по взаимно признаване, следва да може да се включи в тази процедура.

(40) За да се увеличи наличността на лекарствени продукти, особено на малките пазари, следва в случаите, когато заявителят не иска разрешение за лекарствен продукт в контекста на процедурата по взаимно признаване в дадена държава членка, тази държава членка да може по основателни причини в интерес на общественото здраве да разреши пускането на пазара на лекарствения продукт.

(41) При генеричните лекарствени продукти, за чийто референтен лекарствен продукт е издадено разрешение за търговия по централизираната процедура, заявителите на разрешения за търговия следва да могат да избират една от двете процедури при определени условия. Процедурата по взаимно признаване или децентрализираната процедура също следва да останат на разположение като вариант за определени лекарствени продукти, които представляват терапевтично нововъведение или които са от полза за обществото или за пациентите. Тъй като генеричните лекарства представляват значителна част от пазара на лекарствени продукти, достъпът им до пазара на Съюза следва да бъде улеснен с оглед на придобития опит, поради което процедурите за включване на други засегнати държави членки в тази процедура следва да бъдат допълнително опростени.

(42) Опростяването на процедурите не следва да оказва въздействие върху стандартите или качеството на научната оценка на лекарствените продукти, за да се гарантират качеството, безопасността и ефикасността, и поради това срокът за изготвяне на научна оценка следва да се запази. Предвижда се обаче намаляване на общия срок на процедурата за издаване на разрешение за търговия от 210 дни на 180 дни.

(43) Държавите членки следва да осигурят подходящо финансиране на компетентните органи за изпълнение на задачите им съгласно настоящата директива и [преразгледания Регламент (ЕС) № 726/2004]. Освен това държавите членки следва да гарантират, че компетентните органи предоставят подходящи ресурси за целите на техния принос към работата на Агенцията, като се взема предвид основаното на разходи възнаграждение, което получават от Агенцията.

(44) Що се отнася до достъпа до лекарствени продукти, при предходни изменения на законодателството на Съюза в областта на фармацевтичните продукти този въпрос беше решен, чрез предвиждането на ускорена оценка на заявленията за разрешение за търговия или чрез предоставянето на възможност за лекарствени продукти за неудовлетворени медицински потребности да бъдат издавани разрешения за търговия при определени условия. Въпреки че тези мерки ускориха разрешаването на иновативни и обещаващи терапии ***в някои области, на някои приоритети в областта на общественото здравеопазване все още не е обърнато достатъчно внимание***, тези лекарствени продукти невинаги достигат до пациентите и достъпът на пациентите в Съюза до лекарствени продукти все още не е еднакъв. Достъпът на пациентите до лекарствени продукти зависи от много фактори. Притежателите на разрешения за търговия не са задължени да предлагат даден лекарствен продукт на пазара във всички държави членки; те могат да решат да не предлагат своите лекарствени продукти на пазара в една или повече държави членки или да ги изтеглят от него***, често поради търговски съображения***. Националните политики относно ценообразуването и възстановяването на разходите, числеността на населението, организацията на здравните системи и националните административни процедури са други фактори, които оказват влияние върху пускането на пазара и достъпа на пациентите. ***В допълнение, сложната регулаторна среда и свързаната с нея административна тежест може да попречат на МСП, научноизследователските институти и академичните институции да разработват обещаващи иновативни лечения и да кандидатстват за разрешение за търговия при определени условия.*** **[Изм. 26]**

(44а) За да се увеличи наличността на лекарства и да се допринесе за намаляване на неравенствата по отношение на достъпа в рамките на Съюза, притежателите на разрешения за търговия за лекарствени продукти следва да подадат заявление за ценообразуване и възстановяване на разходите в държавите членки при поискване. **[Изм. 27]**

(45) Решаването на проблема с неравния достъп на пациентите и финансовата достъпност на лекарствените продукти се превърна в ключов приоритет на Фармацевтичната стратегия за Европа, както се подчертава и в заключенията на Съвета ([9]), и в резолюция на Европейския парламент ([10]). Държавите членки призоваха за преразглеждане на механизмите и стимулите за разработване на лекарствени продукти, съобразени с равнището на неудовлетворените медицински потребности, като същевременно се гарантира устойчивостта на здравната система, достъпът на пациентите и наличието на лекарствени продукти на достъпни цени във всички държави членки. ***Мониторингът и оценяването на достъпа до лекарствени продукти на равнището на Съюза е важно с цел разбиране на резултатите, които са постигнати чрез стимули.*** **[Изм. 28]**

([9]) Заключения на Съвета относно укрепването на баланса във фармацевтичните системи в Европейския съюз и неговите държави членки (ОВ C 269, 23.7.2016 г., стр. 31). Заключения на Съвета относно достъпа до лекарства и медицински изделия за по-силен и устойчив ЕС (2021/C 269 I/02).

([10]) Резолюция на Европейския парламент от 2 март 2017 г. относно възможностите на ЕС за подобряване на достъпа до медикаменти (2016/2057(INI). Недостиг на лекарства (2020/2071(INI).

(46) Достъпът предполага също така финансова достъпност. В това отношение в законодателството на Съюза в областта на фармацевтичните продукти се зачита компетентността на държавите членки по отношение на ценообразуването и възстановяването на разходите. То има допълващи функции и неговата цел е да се окаже положително въздействие върху финансовата достъпност и устойчивостта на здравните системи с мерки, които подкрепят конкуренцията от страна на генерични и биоподобни лекарствени продукти. Конкуренцията от страна на генерични и биоподобни лекарствени продукти на свой ред следва също така да доведе до увеличаване на достъпа на пациентите до лекарствени продукти.

(46а) Държавите членки прилагат различни процедури и мерки при ценообразуването и възстановяването на разходите за лекарствени продукти. Тези процедури и мерки оказват значително влияние върху достъпа до лекарствени продукти, особено по отношение на скоростта, с която се постига достъпът. По същия начин държавите членки прилагат специфични процедури и мерки, свързани с насърчаването на конкуренцията на генерични и биоподобни лекарствени продукти. Като се вземат предвид правомощията на държавите членки и като се отчитат различията, които могат да се наблюдават по отношение на достъпа до лекарствени продукти в Съюза, следва да се даде по-голям приоритет на обмена на най-добри практики между националните компетентни органи в тази област. Във връзка с това Комисията следва да играе особена роля в улесняването на обмена на най-добри практики. **[Изм. 29]**

(47) За да се осигури диалог между всички участници в рамките на жизнения цикъл на лекарствата, във Фармацевтичния комитет ~~се~~ следва да се провеждат дискусии по въпроси на политиката, свързани с прилагането на правилата относно удължаването на срока на регулаторната защита на данните ~~при пускане на пазара~~. Комисията може да покани органите, отговарящи за оценката на здравните технологии, посочени в Регламент (ЕС) 2021/2282, или националните органи, отговарящи за ценообразуването и възстановяването на разходите, ако е необходимо, да участват в разискванията на Фармацевтичния комитет. **[Изм. 30]**

(48) Въпреки че решенията за ценообразуване и възстановяване на разходите са от компетентността на държавите членки, във Фармацевтичната стратегия за Европа бяха обявени действия в подкрепа на сътрудничеството между държавите членки с цел подобряване на финансовата достъпност***. Макар че цените, плащани в дадена държава членка, отразяват предпочитанията на националната здравна система, по-голямата координация по отношение на ценообразуването и обществените поръчки може да допринесе за по-равнопоставен и своевременен достъп до лекарствени продукти, включително за държавите членки с по-ниска покупателна способност. Комисията може да подкрепи инициативи като инициативата Бенелюкса относно фармацевтичната политика и Декларацията от Валета***. Комисията преобразува групата на националните компетентни органи в областта на ценообразуването и възстановяването на разходите и платците за обществено здравеопазване (NCAPR) от ad hoc форум в платформа за постоянно доброволно сътрудничество с цел обмен на информация и най-добри практики относно политиките за ценообразуване, плащане и възлагане на обществени поръчки, за да се подобри финансовата достъпност и разходната ефективност на лекарствата и устойчивостта на здравната система. Комисията се ангажира да засили това сътрудничество и допълнително да подкрепя обмена на информация между националните органи, включително относно възлагането на обществени поръчки за лекарства, като същевременно зачита напълно компетентността на държавите членки в тази област. Комисията ***следва да издаде насоки за това как най-добре да се прилага „икономически най-изгодната оферта“ („критериите за икономически най-изгодната оферта“) при възлагането на обществени поръчки, чиято цел е да се гарантира най-добро съотношение между качество и цена, вместо да се разглеждат само критериите за най-ниска цена. Комисията*** може също така да покани членовете на NCAPR да участват в разискванията на Фармацевтичния комитет по теми, които могат да окажат въздействие върху политиките за ценообразуване или възстановяване на разходите, като например стимула за пускане на пазара. ***Съвместното възлагане на обществени поръчки следва да има за цел да няма отрицателно въздействие върху достъпа до лекарствени продукти за страни, които не участват в съответното възлагане на обществени поръчки.*** **[Изм. 31]**

(49) Съвместните обществени поръчки, независимо дали се обявяват в рамките на една държава, или между няколко държави, могат да подобрят достъпа, финансовата достъпност и сигурността на доставките на лекарства, особено за по-малките държави. Държавите членки, които имат интерес към съвместното възлагане на обществени поръчки за лекарства, могат да ползват Директива 2014/24/ЕС ([11]), в която се определят процедурите за закупуване, приложими за публични купувачи, Споразумението за съвместно възлагане на обществени поръчки ([12]) и предложения преразгледан Финансов регламент ([13]). По искане на държавите членки Комисията може да подпомага заинтересованите държави членки, като улеснява координацията, за да се даде възможност за достъп до лекарствени

([11]) Директива 2014/24/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 26 февруари 2014 г. за обществените поръчки и за отмяна на Директива 2004/18/ЕО (ОВ L 94, 28.3.2014 г., стр. 65).

([12]) Регламент (ЕС) 2022/2371 на Европейския парламент и на Съвета от 23 ноември 2022 г. относно сериозните трансгранични заплахи за здравето и за отмяна на Решение № 1082/2013/ЕС.

([13]) COM(2022) 223 final.

продукти за пациентите в Съюза, както и за обмен на информация, особено за лекарствата за редки и хронични заболявания. ***В случай на съвместно възлагане на обществени поръчки за лекарствени продукти като медицинска мярка за противодействие при сериозни трансгранични заплахи за здравето се прилага Регламент (ЕС) 2022/2371 на Европейския парламент и на Съвета*** [14]**. [Изм. 32]**

(50) Необходимо е да се установи основано на критерии определение за „неудовлетворена медицинска потребност“, за да се стимулира разработването на лекарствени продукти в терапевтични области, в които понастоящем няма достатъчно възможности за лечение. За да се гарантира, че понятието за неудовлетворени медицински потребности отразява научното и технологичното развитие и настоящите познания за заболяванията с недостатъчно възможности за лечение ***и предотвратява разширяване на защитата на данните, което не би било в съответствие с тази цел поради неясно тълкуване на „неудовлетворена медицинска потребност“*** Комисията следва да определи ~~и актуализира, чрез актове за изпълнение и след научна оценка от страна на Агенцията,~~ критериите за „задоволителен метод за диагностика, профилактика или лечение“, критериите за заболявания, при които „заболеваемостта или смъртността остават високи“, критериите за „съответна група пациенти“ ***след научна оценка от страна на Агенцията***. Агенцията ще търси информация от широк кръг органи или организации, чиято дейност е свързана с жизнения цикъл на лекарствените продукти, в рамките на процеса на консултации, установен съгласно [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], и също така ще взема предвид научните инициативи на равнището на ЕС или между държавите членки, свързани с анализа на неудовлетворените медицински потребности, тежестта на заболяванията за общественото здравеопазване и определянето на приоритети за научноизследователска и развойна дейност. ***Агенцията следва да търси информация и от други заинтересовани страни, включително от съответни групи пациенти.*** Критериите за „~~неудовлетворени медицински потребности~~***неудовлетворена медицинска потребност***“ могат впоследствие да бъдат използвани от държавите членки за определяне на ~~специфични~~***конкретни*** терапевтични области от интерес***, но не е необходимо да оказват автоматично въздействие върху решенията на държавите членки относно ценообразуването и възстановяването на разходите за лекарствени продукти, които следва да отчитат фактори, по-специално оценката на здравните технологии, различни от определението, установено в настоящата директива***. **[Изм. 33]**

(50а) Понятието „заболеваемост“ в определението за „неудовлетворена медицинска потребност“ следва да включва множество фактори. Заболеваемостта следва да се разбира като включваща аспекти на качеството на живот на пациентите, голямата тежест на заболяването и лечението и неспособност да се извършват ежедневни дейности. Поради това при оценката на „неудовлетворена медицинска потребност“ следва да се вземат предвид съответните данни за опита на пациентите. **[Изм. 34]**

(51) Включването на нови терапевтични показания към разрешени лекарствени продукти допринася за достъпа на пациентите до допълнителни терапии и поради това следва да бъде стимулирано.

(51а) Добавянето на нови терапевтични показания за медицински продукти, които не са защитени от патент, с цел разработване на нови терапевтични възможности следва да бъде подкрепено, тъй като то може да доведе до разширяване на достъпа по финансово достъпен начин, с което да осигури значителни ползи за пациентите. **[Изм. 35]**

(52) При подаването на заявление за ~~първоначално~~ разрешение за търговия за лекарствени продукти, съдържащи ново активно вещество, следва да се стимулира представянето на клинични изпитвания, които включват за сравнение съществуващо лечение, основано на факти, за да се насърчи генерирането на сравнителни клинични данни, които са от значение и съответно могат да бъдат в подкрепа на последващи оценки на здравните технологии и решения относно ценообразуването и възстановяването на разходите от държавите членки. ***Националните компетентни органи и Агенцията следва да насърчават, когато е възможно, използването на сравнителни проучвания, които сравняват новото активно вещество със съществуващото лечение, когато предоставят консултации по регулаторни въпроси преди предоставянето на разрешение за търговия с лекарствени продукти.*** **[Изм. 36]**

(53) ***В рамките на своите отговорности*** притежателят на разрешение за търговия следва да осигури подходяща и непрекъсната доставка на даден лекарствен продукт през целия му жизнен цикъл~~, независимо дали този лекарствен продукт е обхванат от стимул за доставка или не~~. **[Изм. 37]**

(54) Микро-, малките и средните предприятия (МСП), субектите с нестопанска цел или субектите с ограничен опит в системата на Съюза следва да разполагат с повече време за ~~пускане на пазара на~~***подаване на заявление за ценообразуване и възстановяване на разходите за*** лекарствен продукт в държавите членки, в които е валидно разрешението за търговия, ~~за да могат да получат допълнителна регулаторна защита на данните~~***и когато дадена държава членка е поискала това***. **[Изм. 38]**

(55) ~~При прилагането на разпоредбите относно стимулите за пускане на пазара~~ Притежателите на разрешения за търговия и държавите членки следва да положат максимални усилия за постигане на взаимно договорена доставка на лекарствени продукти в съответствие с потребностите на съответната държава членка, без неоправдано да забавят или възпрепятстват другата страна да се възползва от правата си по настоящата директива. **[Изм. 39]**

([14]) ***Регламент (ЕС) 2022/2371 на Европейския парламент и на Съвета от 23 ноември 2022 г. относно сериозните трансгранични заплахи за здравето и за отмяна на Решение № 1082/2013/ЕС (ОВ L 314, 6.12.2022 г., стр. 26).***

~~(56) Държавите членки имат възможност да отменят условието за пускане на пазара на своя територия за целите на удължаването на срока на защита на данните при пускане на пазара. Това може да стане чрез декларация за липса на възражения за удължаване на срока на регулаторна защита на данните. Това се очаква най-вече в ситуациите, когато пускането на пазара в определена държава членка е обективно невъзможно или когато са налице специални причини, поради които държава членка желае пускането на пазара да се извърши по-късно.~~ **[Изм. 40]**

(57) ~~Издаването на документи от държавите членки относно удължаването на срока на защита на данните за целите на доставката на лекарствени продукти във всички държави членки, в които е валидно разрешението за търговия, по-специално отмяната на условията за такова удължаване, в никакъв случай~~***Заявлението за ценообразуване и възстановяване на разходите в държавата членка*** не засяга правомощията на държавите членки по отношение на доставката, определянето на цените на лекарствените продукти или включването им в обхвата на националните схеми за здравно осигуряване. ~~Държавите членки не се отказват от възможността да поискат освобождаване или доставка на съответния продукт във всеки момент преди, по време на или след удължаването на срока за защита на данните.~~ **[Изм. 41]**

(58) Алтернативен начин за доказване на доставките е включването на лекарствени продукти в положителен списък на лекарствените продукти, обхванати от националната система за здравно осигуряване в съответствие с Директива ***на Съвета*** 89/105/ЕИО. Свързаните с това преговори между дружествата и държавата членка следва да се водят добросъвестно ***и всички страни следва да спазват сроковете, определени в Директива 89/105/ЕИО*** ([15]). **[Изм. 42]**

(58а) Трансграничното здравно обслужване е важна възможност за пациентите да получат достъп до лекарствени продукти, които иначе не биха могли да бъдат достъпни за тях. За да се подпомогне достъпът до лекарствени продукти, по-специално в случай на малки групи пациенти, например с педиатрични или редки заболявания, които са често в неблагоприятно положение по отношение на достъпа до лекарствени продукти, или когато прилагането на лекарствен продукт изисква специална компетентност или инфраструктура, следва да се подкрепи пълното прилагане на Директива 2011/24/ЕС на Европейския парламент и на Съвета ([16]). В това отношение е важно да се разгледат всички алтернативни начини за предоставяне на лекарствени продукти на пациентите. Поради това компетентните органи на държавите членки следва да използват NCAPR за обмен и споделяне на най-добри практики по отношение на прилагането на споразумения и преговори за трансграничен достъп. **[Изм. 43]**

~~(59) Държава членка, която счита, че условията за доставка не са изпълнени за нейната територия, следва да представи мотивирано становище за несъответствие най-късно в рамките на процедурата на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба за внасяне на промени, свързана с предоставянето на съответния стимул.~~ **[Изм. 44]**

(60) Комисията и държавите членки следва непрекъснато да наблюдават всички данни и извлечени поуки от прилагането на системата за стимули, за да подобрят прилагането на тези разпоредби, включително чрез актове за изпълнение. Комисията следва да състави списък на националните органи за контакт по тези въпроси.

(61) Когато съответен орган в Съюза е предоставил принудителен лиценз ~~за справяне с извънредна ситуация в областта на общественото здраве~~***при условия, определени в правото на Съюза и при спазване на международните споразумения***, регулаторната защита на данните може, ако все още е в сила, да попречи на ефективното използване на принудителния лиценз, тъй като възпрепятства разрешаването на генерични лекарствени продукти, а оттам — и достъпа до лекарствени продукти, необходими за преодоляване на кризата. Поради тази причина действието на защитата на данните и пазарната защита следва да бъде спряно~~, когато е издаден принудителен лиценз за справяне с извънредна ситуация в областта на общественото здраве~~. Спирането на действието на регулаторната защита на данните следва да бъде разрешено само във връзка с предоставения принудителен лиценз и неговия бенефициер. Спирането на действието следва да бъде съобразено с целта, териториалния обхват, продължителността и предмета на предоставения принудителен лиценз. **[Изм. 45]**

(62) Спирането на действието на регулаторната защита на данните следва да се предоставя само за срока на валидност на принудителния лиценз ***в държавите членки, където е бил предоставен принудителният лиценз***. „Спиране на действието“ на защитата на данните и на пазарната защита в ~~случаи на извънредна ситуация в областта на общественото здраве~~***съответствие с принудителния лиценз, предоставен от съответен орган в Съюза при установени в правото на Съюза условия и при спазване на международните споразумения,*** означава, че защитата на данните и пазарната защита няма да имат ефект по отношение на конкретния лицензополучател на принудителния лиценз, докато той е в сила. След изтичане на срока на валидност на принудителния лиценз

([15]) ***Директива 89/105/ЕИО на Съвета от 21 декември 1988 г. относно прозрачността на мерките, регулиращи цените на лекарствени продукти за употреба от човека, и включването им в обхвата на националните системи за здравно осигуряване (ОВ L 40, 11.2.1989 г., стр. 8).***

([16]) ***Директива 2011/24/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 9 март 2011 година за упражняване на правата на пациентите при трансгранично здравно обслужване (ОВ L 88, 4.4.2011 г., стр. 45).***

защитата на данните и пазарната защита възобновяват действието си. Спирането на действието не следва да води до удължаване на първоначалния срок. **[Изм. 46]**

(63) Понастоящем е възможно заявителите на разрешения за търговия за генерични, биоподобни, хибридни и биохибридни лекарствени продукти да провеждат изследвания и изпитвания и да изпълняват последващите практически изисквания, необходими за получаване на регулаторни одобрения за тези лекарствени продукти, по време на срока на действие на закрилата на патента или на сертификата за допълнителна закрила (СДЗ) на референтния лекарствен продукт, без това да се счита за нарушение на патента или на СДЗ. Прилагането на това ограничено изключение обаче не е еднородно в Съюза и — за да се улесни навлизането на пазара на генерични, биоподобни, хибридни и биохибридни лекарствени продукти, които се основават на референтен лекарствен продукт — се счита за необходимо да се изясни неговият обхват с цел да се гарантира хармонизирано прилагане във всички държави членки както по отношение на бенефициерите, така и по отношение на обхванатите дейности. Изключението трябва да бъде ограничено до провеждането на изследвания и изпитвания и други дейности, необходими за процеса на регулаторно одобрение, за оценката на здравните технологии и за исканията за възстановяване на разходите, въпреки че за това може да се наложи да бъдат извършени значително количество изпитвания, за да се докаже надеждно производство. По време на срока на действие на закрилата на патента или на СДЗ на референтния лекарствен продукт крайните лекарствени продукти, получени за целите на процеса на регулаторно одобрение, не може да се използват за търговски цели.

(64) Това ще даде възможност ***за всички необходими мерки в подкрепа на своевременния достъп до генерични лекарствени продукти***, наред с другото, да се провеждат изследвания в подкрепа на ценообразуването и възстановяването на разходите, както и на производството или закупуването на активни вещества, защитени с патент, с цел да се получи разрешение за търговия през този период, което ще допринесе за ***своевременното навлизане на пазара на лекарствени продукти, в частност*** навлизането на пазара на генерични и биоподобни лекарствени продукти още от първия ден след изтичането на срока на действие на закрилата на патента или на СДЗ. **[Изм. 47]**

(65) ***Навременната наличност на генерични и биоподобни лекарствени продукти беше изтъкната като приоритет в заключенията на Съвета относно укрепването на баланса във фармацевтичните системи в Европейския съюз и неговите държави*** ([17])***, в заключенията на Съвета относно достъпа до лекарства и медицински изделия за по-силен и устойчив ЕС*** ([18]) ***и в резолюцията на Европейския парламент от 2 март 2017 г. относно възможностите на ЕС за подобряване на достъпа до медикаменти*** ([19])**.** Компетентните органи следва да отказват валидирането на заявление за разрешение за търговия, което се позовава на данни за референтен лекарствен продукт, само на основанията, посочени в настоящата директива. Същото важи и за всяко решение за издаване, промяна, спиране на действието, ограничаване или отмяна на разрешението за търговия. Компетентните органи не може да мотивират решението си с други основания. По-специално тези решения не може да се основават на статуса на патента или на СДЗ на референтния лекарствен продукт. ***Поради това е целесъобразно тази практика да бъде изрично забранена.*** **[Изм. 48]**

(65а) Подходът „Едно здраве“ е необходим за справяне с антимикробната резистентност, която е една от най-значимите настоящи заплахи за здравето. Счита се, че всяка година повече от 35 000 души в Съюза/Европейското икономическо пространство и над 1,2 милиона души в световен мащаб умират като пряко следствие от инфекция, причинена от бактерии, резистентни на антибиотици ([20]). Необходимо е високо равнище на сътрудничество между отраслите и в световен мащаб. С настоящата директива се въвеждат координирани действия, за да се гарантира предотвратяването и свеждането до минимум на риска за околната среда по цялата верига на доставките и при използването и изхвърлянето, повишаване на осведомеността сред пациентите, потребителите и медицинските специалисти, както и разумната и отговорна употреба на антимикробни средства. **[Изм. 49]**

(66) За да се преодолее предизвикателството, свързано с антимикробната резистентност, антимикробните средства следва да се опаковат в количества, които са подходящи за терапевтичния цикъл, съответстващ на този продукт, ***включително при възможност отпускането на единица,*** а националните правила относно антимикробните средства, отпускани по лекарско предписание, следва да гарантират, че те се отпускат по начин, който отговаря на количествата, описани в рецептата. ***Отпускането на точния брой необходими единици би могло да спомогне за справянето с антимикробната резистентност, както и с въздействието върху околната среда.*** **[Изм. 50]**

([17]) ***ОВ C 269, 23.7.2016 г., стр. 31.***
([18]) ***ОВ C 269 I, 7.7.2021 г., стр. 3.***
([19]) ***ОВ C 263, 25.7.2018 г., стр. 4.***
([20]) ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., et al. „Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis“ („Глобалният проблем на бактериалната антимикробна резистентност: систематичен анализ“), Lancet, том 399, № 10325, стр. 629 – 655.***

(67) Предоставянето на информация на медицинските специалисти и на пациентите относно подходящата употреба, съхранение и изхвърляне на антимикробни средства е споделена отговорност на притежателите на разрешения за търговия и на държавите членки~~, които~~. ***Държавите членки*** следва да осигурят подходяща система за събиране ***и изхвърляне*** на всички лекарствени продукти. **[Изм. 51]**

(67а) Фармацевтите и другите здравни работници следва да играят роля в управлението на антимикробните средства, включително да предоставят консултации относно разумната употреба на антибиотици и други антимикробни средства, както и правилното им изхвърляне. **[Изм. 52]**

(68) Въпреки че с настоящата директива се ограничава употребата на антимикробни средства, като се определят ~~някои категории~~***антибиотици и*** антимикробни средства, които ~~да~~ се отпускат по лекарско предписание ***и при които е идентифициран риск от резистентност,*** поради нарастващата антимикробна резистентност в Съюза, компетентните органи на държавите членки следва ***допълнително*** да обмислят ~~допълнителни~~***редица*** мерки, ~~например~~***включително*** разширяване на списъка на антимикробните средства, отпускани по лекарско предписание***, ограничаване на употребата на определени антимикробни средства до употреба в болниците, задължително обучение на здравните работници по отношение на въздействието върху околната среда на употребата на лекарства и управлението на употребата на антимикробни средства***, или задължително извършване на диагностични тестове преди издаване на лекарското предписание. ***Държавите членки следва също така да гарантират, че са въведени мерки за предпазване на предписването на антибиотични продукти от влияние чрез каквато и да е форма на икономически стимули, предоставяни пряко или непряко на лица, които предписват лекарствени продукти, като се имат предвид рисковете, свързани с антимикробната резистентност, и за избягване на рисковете за околната среда, в съответствие със стратегическия подход на Европейския съюз към фармацевтичните продукти в околната среда. В допълнение особено голям риск от развитие на антимикробна резистентност може да предизвика съчетаването на няколко активни вещества с антимикробно действие. По тази причина такава комбинирана употреба следва да се предписва само в изключителни случай на благоприятно съотношение между ползата и риска.*** Компетентните органи ~~най~~***и*** държавите членки ***следва да насърчават наличността в държавите членки на тестове за бърза диагностика и*** следва да обмислят такива допълнителни мерки в зависимост от равнището на антимикробна резистентност на своята територия и потребностите на пациентите. **[Изм. 53]**

(69) Замърсяването на водите и почвите с остатъци от фармацевтични продукти е нововъзникващ екологичен проблем и съществуват научни доказателства, че наличието на такива вещества в околната среда в резултат на тяхното производство, употреба и изхвърляне представлява риск за околната среда и за общественото здраве. Оценката на законодателството показа, че е необходимо укрепване на съществуващите мерки, за да се намали въздействието на жизнения цикъл на лекарствените продукти върху околната среда и общественото здраве. Мерките съгласно ~~настоящия регламент~~***настоящата директива*** допълват основното законодателство в областта на околната среда, по-специално Рамковата директива за водите (2000/60/ЕО ([21])), Директивата относно стандартите за качество на околната среда (2008/105/ЕО ([22])), Директивата относно подземните води (2006/118/ЕО ([23])), Директивата за пречистването на градските отпадъчни води (91/271/ЕИО ([24])), Директивата за питейната вода (2020/2184 ([25])) и Директивата относно емисиите от промишлеността (2010/75/ЕС ([26])) ***и Рамковата директива за отпадъците (2008/98/ЕО*** ([27])). **[Изм. 54]**

(69а) Емисиите на активни вещества по време на производството може да представляват заплаха за околната среда и общественото здраве. Поради тази причина свързаните с околната среда рискове следва да бъдат оценявани и да бъдат предмет на мерки през целия жизнен цикъл на лекарствените продукти, като се започне от производството и се стигне до използването и изхвърлянето. **[Изм. 55]**

(69б) Единичните опаковки на лекарствени продукти, по-специално в болничните аптеки, където такива продукти се опаковат и разпространяват в насипно състояние, биха могли да доведат до намаляване на използваните опаковъчни материали и по този начин да допринесат по отношение на отпечатъка на лекарствените продукти върху околната среда, включително отпадъците от тях. То може също така да допринесе за намаляване на недостига на лекарства и антимикробната резистентност.

([21]) Директива 2000/60/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 23 октомври 2000 г. за установяване на рамка за действията на Общността в областта на политиката за водите (ОВ L 327, 22.12.2000 г., стр. 1).

([22]) Директива 2008/105/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 2008 г. за определяне на стандарти за качество на околната среда в областта на политиката за водите, за изменение и последваща отмяна на директиви 82/176/ЕИО, 83/513/ЕИО, 84/156/ЕИО, 84/491/ЕИО, 86/280/ЕИО на Съвета и за изменение на Директива 2000/60/ЕО на Европейския парламент и на Съвета (ОВ L 348, 24.12.2008 г., стр. 84).

([23]) Директива 2006/118/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. за опазване на подземните води от замърсяване и влошаване на състоянието им (ОВ L 372, 27.12.2006 г., стр. 19).

([24]) Директива 91/271/ЕИО на Съвета от 21 май 1991 г. за пречистването на градските отпадъчни води (ОВ L 135, 30.5.1991 г., стр. 40).

([25]) Директива (ЕС) 2020/2184 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 2020 г. относно качеството на водата, предназначена за консумация от човека (преработена) (ОВ L 435, 23.12.2020 г., стр. 1).

([26]) Директива 2010/75/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 24 ноември 2010 г. относно емисиите от промишлеността (комплексно предотвратяване и контрол на замърсяването) (преработен текст) (ОВ L 334, 17.12.2010 г., стр. 17).

([27]) ***Директива 2008/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 19 ноември 2008 г. относно отпадъците и за отмяна на определени директиви (ОВ L 312, 22.11.2008 г, стр. 3).***

Използването на единици с единична доза, съдържащи цялата относима информация, в болнична среда би могло наред с това да представлява подобрение от гледна точка на намаляване на риска от медицинска грешка, а оттам и да повиши защитата на пациентите. Държавите членки следва да насърчават използването на предварително нарязани блистери с единични дози в болнична среда и постепенно в аптеките, отпускащи лекарства, когато това е необходимо. **[Изм. 56]**

(69в) Използването на фармацевтични продукти в лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба, включително антимикробни средства, е увеличило техните концентрации в много резервоари на околната среда, като например почви, седименти и водни обекти през последните 20 години и се очаква концентрациите им в околната среда да продължат да се увеличават успоредно с увеличаването и стареенето на населението. Изхвърлянето на фармацевтични продукти в околната среда може не само да навреди на екосистемите и дивата флора и фауна, но и да подкопае ефективността на същите тези фармацевтични продукти. Химичната и метаболитната стабилност на някои фармацевтични продукти означава, че до 90 % от техните активни вещества се освобождават в околната среда в първоначалната им форма след употреба. **[Изм. 57]**

(70) Заявленията за разрешение за търговия за лекарствени продукти, предлагани в Съюза, следва да включват оценка на риска за околната среда (ОРОС) и мерки за намаляване на риска. Ако заявителят не представи пълна или достатъчно обоснована оценка на риска за околната среда или не предложи мерки за намаляване на риска, за да се отговори в достатъчна степен на рисковете, установени в оценката на риска за околната среда, издаването на разрешение за търговия следва да бъде отказано. ОРОС следва да се актуализира, когато бъдат налични нови данни или знания за съответните рискове.

(70а) В изключителни случаи, когато ОРОС е непълна поради липсващи данни и това може да бъде надлежно обосновано и подкрепено с доказателства от страна на притежателя на разрешение за търговия, следва все пак да бъде възможно, поради съображения от интерес за общественото здраве, лекарственият продукт да бъде пуснат на пазара с определени условия и задължения след издаването на разрешение. Когато даден лекарствен продукт е бил разрешен и ОРОС е непълна поради липсващи данни, притежателят на разрешение за търговия следва да представи завършената ОРОС в рамките на срока, договорен с органите, и да изпълни всички други задължения след издаването на разрешението. **[Изм. 58]**

(71) Заявителите на разрешения за търговия следва да вземат предвид процедурите за оценка на риска за околната среда, предвидени в други правни рамки на ЕС, които може да се прилагат за химикалите в зависимост от тяхната употреба. В допълнение към настоящия регламент съществуват четири основни други рамки: i) за промишлените химикали (REACH (Регламент (ЕО) № 1907/2006); ii) за биоцидите (Регламент (ЕС) № 528/2012); iii) за пестицидите (Регламент (ЕО) № 1107/2009) и iv) за ветеринарните лекарствени продукти (Регламент (ЕС) 2019/6). В рамките на Зеления пакт Комисията предложи подход, основан на принципа „едно вещество — една оценка“ по отношение на химикалите ([28]), за да се повиши ефективността на системата за регистрация и да се намалят разходите и ненужните изпитвания върху животни. ***ОРОС обхваща рисковете, свързани с производството. Спазването на съответното законодателство на Съюза и на държавите членки по отношение на опазването на околната среда на етапа на производство следва като цяло да се счита за подходяща мярка за намаляване на риска по отношение на производството. Това следва да се прилага и за производството в трети държави с равнище на опазване на околната среда, равностойно на това на Съюза. По-екологосъобразните фармацевтични продукти биха допринесли положително за човешкото здраве.*** **[Изм. 59]**

(72) Емисиите и изхвърлянето на антимикробни средства в околната среда от производствените обекти могат да доведат до антимикробна резистентност (АМР), която е проблем в световен мащаб, независимо ~~от~~ от мястото на емисиите и изхвърлянията. Поради това обхватът на ОРОС следва да бъде разширен, за да се обхване рискът от селектирана АМР през целия жизнен цикъл на антимикробните средства, включително производството. ***Към датата на приемане на настоящата директива, за целите на ОРОС, не съществува научно договорен метод за измерване на антимикробната резистентност, различен от този за антибиотичната резистентност. Поради това Комисията следва да издаде, след консултация с Европейската агенция по лекарствата (ЕМА), Европейския център за профилактика и контрол върху заболяванията (ECDC) и Европейската агенция за околна среда (ЕАОС), насоки за това как да се извършват ОРОС за селекция на АМР за микроби, различни от бактерии.*** **[Изм. 60]**

(73) В предложението са включени също разпоредби за основан на риска подход по отношение на задълженията за ОРОС на притежателите на разрешения за търговия преди октомври 2005 г. и по отношение на създаването на система от монографии за ОРОС за активни вещества. Тази система от монографии за ОРОС следва да бъде на разположение на заявителите, за да я използват при извършването на ОРОС за ново заявление.

([28]) Съобщение на Комисията до Европейския парламент, Европейския съвет, Съвета, Европейския икономически и социален комитет и Комитета на регионите, „Европейският зелен пакт“, Брюксел (2019 г.) (COM(2019) 640 final).

(74) За лекарствените продукти, разрешени преди октомври 2005 г. без ОРОС, следва да се въведат специални разпоредби за създаване на програма за приоритизиране, основано на риска, при подаването или актуализирането на ОРОС от страна на притежателите на разрешения за търговия.

(74a) Съгласно Орхуската конвенция за достъпа до информация, участието на обществеността в процеса на вземането на решения и достъпа до правосъдие по въпроси на околната среда ([29])обществеността има право да получи информация по въпроси, свързани с околната среда, включително относно ОРОС на фармацевтичен продукт. **[Изм. 61]**

(75) Кипър, Ирландия, Малта и Северна Ирландия традиционно разчитат на доставката на лекарствени продукти от или през части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия. За да се предотврати недостигът на лекарствени продукти и да се гарантира висока степен на защита на общественото здраве след оттеглянето на Обединеното кралство Великобритания и Северна Ирландия от Европейския съюз и Европейската общност за атомна енергия, е необходимо да се предвидят специфични дерогации от настоящата директива по отношение на лекарствените продукти, доставяни на Кипър, Ирландия, Малта и Северна Ирландия от или през части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия. С цел да се гарантира единно прилагане на правото на Съюза в държавите членки, приложимите дерогации в Кипър, Ирландия и Малта следва да бъдат само временни по характер.

(76) За да се гарантира, че всички деца в Съюза ще имат достъп до лекарствени продукти, разрешени конкретно за педиатрична употреба, следва когато одобрен план за педиатрично изследване е довел до разрешаване на педиатрично показание за продукт, който вече се предлага на пазара за други терапевтични показания, притежателят на разрешението за търговия да бъде задължен да пусне продукта на същите пазари в срок от две години от датата на одобряване на показанието.

(77) В интерес на общественото здраве е необходимо да се гарантира непрекъснатото наличие на безопасни и ефективни лекарствени продукти, разрешени за педиатрични показания. Ето защо, ако притежателят на разрешение за търговия възнамерява да изтегли такъв лекарствен продукт от пазара, следва да съществуват мерки, така че да се запази достъпът на детското население до въпросния лекарствен продукт. За да бъде постигната тази цел, Агенцията следва своевременно да бъде уведомявана за подобни намерения и следва да оповестява тези намерения публично.

(78) За да се избегне ненужна административна и финансова тежест както за притежателите на разрешения за търговия, така и за компетентните органи, следва да бъдат въведени някои мерки за рационализация в съответствие с принципа „цифров по подразбиране“. Следва да бъде въведено електронно заявление за разрешение за търговия и за промени в условията на разрешението за търговия.

(79) По правило не следва да се разработват и представят планове за управление на риска за генерични и биоподобни лекарствени продукти, като се има предвид, че за референтния лекарствен продукт вече има такъв план, освен в специфични случаи, когато следва да се представи план за управление на риска. Освен това по правило разрешението за търговия следва да се издава за неограничен срок; по изключение решение за подновяване може да бъде взето само по основателни причини, свързани с безопасността на лекарствения продукт.

(80) В случай на риск за общественото здраве притежателят на разрешението за търговия или компетентните органи следва да могат да налагат спешни ограничения във връзка с безопасността или ефикасността по своя инициатива. В такъв случай, когато бъде задействана процедурата по сезиране, следва да се избягва дублиране на оценката.

(81) С цел да се отговори на потребностите на пациентите, все по-голям брой иновативни лекарствени продукти се получават от други продукти или се комбинират с други продукти, които може да се произвеждат или изпитват и да са регулирани съгласно повече от една правна рамка на Съюза. Надзорът над едни и същи обекти също все по-често се осъществява от органи, създадени съгласно различни правни рамки на Съюза. За да се гарантира безопасно и ефикасно производство и надзор на такива продукти и да се създадат условия за подходящо доставяне на пациентите, е важно да се осигури съгласуваност. Съгласуваността и привеждането в съответствие в достатъчна степен могат да бъдат осигурени само чрез подходящо сътрудничество при разработването на практиките и принципите, прилагани съгласно различните правни рамки на Съюза. Поради това установяването на подходящо сътрудничество следва да бъде заложено в няколко разпоредби на настоящата директива, като например в тези, засягащи консултациите относно класифицирането, надзора или разработването на насоки.

([29]) ***ОВ L 124, 17.5.2005 г., стр. 4.***

(82) За продуктите, които представляват комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие, следва да се уточни приложимостта на двете съответни регулаторни рамки и да се осигури подходящо взаимодействие между тях. Това се отнася и за продуктите, които представляват комбинация от медицински продукти и други продукти, различни от медицинските изделия.

(83) За да се гарантира, че компетентните органи разполагат с цялата информация, необходима за извършваната от тях оценка на цялостни комбинации от лекарствен продукт и медицинско изделие или от лекарствен продукт и продукт, различен от медицинско изделие, заявителят на разрешение за търговия следва да представя данни, доказващи безопасната и ефективна употреба на цялостната комбинация от лекарствения продукт и медицинското изделие или от лекарствения продукт и другия продукт. Компетентният орган следва да оценява съотношението полза/риск на цялостната комбинация, като взема предвид уместността на употребата на лекарствения продукт заедно с медицинското изделие или с другия продукт.

(84) За да се гарантира, че компетентните органи разполагат с цялата информация, необходима за извършваната от тях оценка на лекарствени продукти, използвани изключително с медицинско изделие (т.е. лекарствени продукти, които се предлагат в опаковка заедно с медицинско изделие или които ще се употребяват с медицинско изделие, посочено в кратката характеристика на продукта), заявителят на разрешение за търговия следва да представя данни, доказващи безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт, като се взема предвид употребата му с медицинското изделие. Компетентният орган следва да оцени съотношението полза/риск на лекарствения продукт, като вземе предвид и употребата му с медицинското изделие.

(85) В директивата също така се пояснява, че медицинско изделие, което е част от цялостна комбинация, трябва да отговаря на общите изисквания за безопасност и действие, установени в приложение I към Регламент (ЕС) 2017/745 на Европейския парламент и на Съвета ([30]). Медицинско изделие, използвано изключително с медицинско изделие, трябва да отговаря на всички изисквания на Регламент (ЕС) 2017/745. Лекарствен продукт, който се използва изключително с медицинско изделие, но няма спомагателно действие спрямо това на медицинското изделие, следва да отговаря на изискванията на настоящата директива и на [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], като се взема предвид употребата му с медицинското изделие, без да се засягат специфичните изисквания на Регламент (ЕС) 2017/745.

(86) За всички тези продукти (цялостни комбинации от лекарствен продукт и медицинско изделие, лекарствени продукти, използвани изключително с медицинско изделие, и комбинации на лекарствен продукт с продукт, различен от медицинско изделие) компетентният орган следва също така да може да поиска от заявителя на разрешение за търговия да предостави всякаква необходима допълнителна информация, а заявителят на разрешение за търговия следва да бъде задължен да представи поисканата информация. За лекарствен продукт, който се използва изключително с медицинско изделие, но няма спомагателно действие спрямо това на медицинското изделие, заявителят на разрешение за търговия също така следва да представя по искане на компетентния орган всякаква допълнителна информация, свързана с медицинското изделие, като се взема предвид употребата му с лекарствения продукт, която е от значение за наблюдението на лекарствения продукт след получаване на разрешение, без да се засягат специфичните изисквания на [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

(87) За цялостна комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие, както и за комбинации от лекарствен продукт и продукт, различен от медицинско изделие, притежателят на разрешението за търговия следва също така да носи отговорност за целия продукт, що се отнася до съответствието на лекарствения продукт с изискванията на настоящата директива и на [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], и следва да осигури координацията на информационния поток между отраслите по време на процедурата по оценяване и по време на жизнения цикъл на лекарствения продукт.

(88) За да се гарантира качеството, безопасността и ефикасността на лекарствения продукт на всички етапи от производството и разпространението, притежателят на разрешението за търговия следва да носи отговорност, когато е необходимо, за проследяването на активното вещество, помощното вещество или всяко друго вещество, което се използва в производството на лекарствения продукт и е предназначено да бъде част от лекарствения продукт или се очаква да присъства в него, например примеси, продукти от разграждане или замърсители.

([30]) Регламент (ЕС) 2017/745 на Европейския парламент и на Съвета от 5 април 2017 г. за медицинските изделия, за изменение на Директива 2001/83/ЕО, Регламент (ЕО) № 178/2002 и Регламент (ЕО) № 1223/2009 и за отмяна на директиви 90/385/ЕИО и 93/42/ЕИО на Съвета (ОВ L 117, 5.5.2017 г., стр. 1).

(89) В интерес на общественото здраве притежателите на разрешения за търговия следва да могат да осигурят проследимостта на всяко вещество, което се използва в даден лекарствен продукт, предназначено е да бъде част от него или се очаква да присъства в него, на всички етапи от производството и разпространението и да установят всяко физическо или юридическо лице, от което са им доставени тези вещества. Поради това следва да бъдат въведени процедури и системи за предоставяне на тази информация, ако това е необходимо с оглед на качеството, безопасността или ефикасността на лекарствените продукти.

(90) Не може да се отрече, че разработването на фармацевтични продукти е област, в която науката и технологиите непрекъснато се развиват. През последните десетилетия се появиха нови категории лекарствени продукти — от биологични и биоподобни лекарствени продукти до лекарствени продукти за модерна терапия или в бъдеще лечение с бактериофаги. За тези категории продукти може в някои случаи да са необходими адаптирани правила, за да се отчетат изцяло техните специфични характеристики. Поради тази причина една ориентирана към бъдещето правна рамка следва да включва разпоредби, които да позволяват такова адаптиране при спазване на строги критерии и след предоставяне на правомощия на Комисията въз основа на научни становища от страна на Европейската агенция по лекарствата.

(91) Адаптирането може да се изразява в адаптация, повишаване, отмяна или отлагане на изисквания в сравнение със стандартните лекарствени продукти. То може по-специално да включва промени в изискванията за досието за такива лекарствени продукти, начина, по който тяхното качество, безопасност и ефикасност се доказват от заявителите, или адаптирани изисквания за контрол на производството и за добри производствени практики, както и допълнителни методи за контрол преди и по време на прилагането и употребата на лекарствените продукти. Адаптациите обаче не следва да надхвърлят необходимото за постигане на целта за адаптиране към специфичните характеристики на продуктите.

(92) С цел да се повиши готовността и способността за реагиране при заплахи за здравето, по-специално появата на антимикробна резистентност, адаптираните рамки могат да бъдат от значение за улесняване на бързата промяна на състава на антимикробните средства, за да се запази тяхната ефикасност. Използването на утвърдени платформи би създало условия за ефикасно и своевременно адаптиране на тези лекарствени продукти към клиничния контекст.

(93) За да се оптимизира използването на ресурсите както за заявителите на разрешения за търговия, така и за компетентните органи, и да се избегне дублирането на оценката на химичните активни вещества на лекарствените продукти***, включително клетъчните и генните терапии***, заявителите на разрешения за търговия следва да могат да се позовават на сертификат за основна документация на активно вещество или на монография от Европейската фармакопея, вместо да подават съответните данни, както се изисква съгласно приложение II. Сертификат за основна документация на активно вещество може да се издава от Агенцията, когато съответните данни за въпросното активно вещество не са обхванати от монография от Европейската фармакопея или от друг сертификат за основна документация на активно вещество. На Комисията следва да бъде предоставено правомощието да установи процедура за единна оценка на основната документация на активно вещество. За да се оптимизира допълнително използването на ресурсите, на Комисията следва да бъде предоставено правомощието да разреши използването на схема за сертифициране и по отношение на ***допълнителните основни документации, включително*** основните документации за ~~допълнително~~ качество, т.е. за активни вещества, различни от химичните активни вещества, или за други вещества, присъстващи в даден лекарствен продукт или използвани в неговото производство, както се изисква съгласно приложение II, например в случай на нови помощни вещества, адюванти, ***суровини, вирусни вектори и други изходни материали, хранителна среда,*** радиофармацевтични прекурсори и междинни продукти на активното вещество, когато междинният продукт е химично активно вещество сам по себе си или се използва във връзка с биологично вещество***, както и за суровини и изходни материали, използвани за производството на продукти за клетъчна и генна терапия***. **[Изм. 62]**

(94) От съображения, свързани с общественото здраве и правната съгласуваност, както и с оглед на намаляването на административната тежест и подобряването на предсказуемостта за икономическите оператори, следва да се прилагат хармонизирани правила по отношение на промените във всички видове разрешения за търговия.

(95) Условията на разрешение за търговия за даден лекарствен продукт може да се променят след предоставянето му. Въпреки че основните елементи на дадена промяна са установени в настоящата директива, на Комисията следва да бъде предоставено правомощието да допълва тези елементи, като определя други необходими елементи, да адаптира системата към научния и технологичния напредък, включително цифровизацията, и да гарантира, че се избягва ненужната административна тежест както за притежателите на разрешения за търговия, така и за компетентните органи.

(96) Научният и технологичният напредък в анализа на данни и инфраструктурата за данни предоставят ценна подкрепа за разработването, разрешаването и надзора на лекарствените продукти. Цифровата трансформация засегна вземането на регулаторни решения, което вече се основава в по-голяма степен на данни, и увеличи многократно възможностите на регулаторните органи за достъп до данни през целия жизнен цикъл на лекарствения продукт. В настоящата директива се отчита капацитетът на компетентните органи на държавите членки да получават достъп и

да анализират данни, предоставени независимо от заявителя на разрешение за търговия или от притежателя на разрешението за търговия. Въз основа на това компетентните органи на държавите членки следва да поемат инициатива за актуализиране на кратката характеристика на продукта при появата на нови данни за ефикасността или безопасността, които оказват влияние върху съотношението полза/риск на даден лекарствен продукт.

(97) Достъпът до индивидуални данни за пациентите от клинични изследвания в структуриран формат, който дава възможност за статистически анализ, е от съществено значение, за да се помогне на регулаторните органи да разберат представените доказателства и да се осигури информация за вземането на регулаторни решения относно съотношението полза/риск на даден лекарствен продукт. Въвеждането на такава възможност в законодателството е важно, за да се създадат допълнителни предпоставки за основана на данни оценка на съотношението полза/риск на всички етапи от жизнения цикъл на лекарствения продукт. Поради това с настоящата директива се предоставя правомощие на компетентните органи на държавите членки да изискват такива данни в рамките на оценката на заявления за първоначално разрешение за търговия и на заявления за последващи промени в разрешение за търговия. Поради чувствителния характер на здравните данни компетентните органи следва да осигуряват защита на своите операции по обработването им и да гарантират, че се спазват принципите за защита на данните — законосъобразност, добросъвестност и прозрачност, ограничаване в рамките на целта, свеждане на данните до минимум, точност, ограничаване на съхранението, цялостност и поверителност. Когато за целите на настоящата директива е необходимо да се обработват лични данни, това обработване следва да се извършва в съответствие с правото на Съюза относно защитата на личните данни. Всяко обработване на лични данни съгласно настоящата директива следва да се извършва в съответствие с регламенти (ЕС) 2016/679 ([31]) и (ЕС) 2018/1725 ([32]) на Европейския парламент и на Съвета.

(98) Правилата за фармакологична бдителност са необходими за защитата на общественото здраве с цел да се предотвратяват, откриват и оценяват нежеланите реакции към лекарствените продукти, пуснати на пазара на Съюза, тъй като пълният профил на безопасност на лекарствените продукти може да стане известен единствено след като продуктите вече са пуснати на пазара.

(99) За да се гарантира безопасността на лекарствените продукти, които са в употреба, е необходимо системите за фармакологичен надзор в Съюза постоянно да се адаптират към научно-техническия напредък.

(100) Необходимо е да се вземат под внимание промените, възникващи в резултат на международната хармонизация на определенията, терминологията и технологичното развитие в областта на фармакологичната бдителност.

(101) Нарастващото използване на електронните мрежи за предаване на информация относно нежелани реакции към лекарствени продукти, търгувани на територията на Съюза, има за цел да даде възможност на компетентните органи за едновременен обмен на информация. ***Във връзка с това държавите членки следва да се стремят да информират пряко заинтересованите страни, които докладват странични ефекти, в случай че има актуализация на профила на безопасност на лекарствените продукти.*** **[Изм. 63]**

(102) В интерес на Съюза е да осигури съгласуваността на системите за фармакологична бдителност за лекарствените продукти, които са разрешени по централизираната процедура, и на тези, които са разрешени по други процедури.

(103) Притежателите на разрешение за търговия следва да носят отговорност по своя инициатива за текущата фармакологична бдителност по отношение на лекарствените продукти, които пускат на пазара.

(104) Употребата на оцветители в лекарствените продукти в хуманната медицина и във ветеринарните лекарствени продукти понастоящем се регулира от Директива 2009/35/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([33]) и е ограничена до разрешените оцветители в съответствие с Регламент (ЕО) № 1333/2008 на Европейския парламент и на Съвета относно добавките в храните ([34]), за които са определени спецификации в Регламент (ЕС) № 231/2012 на

([31]) Регламент (ЕС) 2016/679 на Европейския парламент и на Съвета от 27 април 2016 г. относно защитата на физическите лица във връзка с обработването на лични данни и относно свободното движение на такива данни и за отмяна на Директива 95/46/ЕО (Общ регламент относно защитата на данните) (ОВ L 119, 4.5.2016 г., стр. 1).

([32]) Регламент (ЕС) 2018/1725 на Европейския парламент и на Съвета от 23 октомври 2018 г. относно защитата на физическите лица във връзка с обработването на лични данни от институциите, органите, службите и агенциите на Съюза и относно свободното движение на такива данни и за отмяна на Регламент (ЕО) № 45/2001 и Решение № 1247/2002/ЕО (ОВ L 295, 21.11.2018 г., стр. 39).

([33]) Директива 2009/35/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 23 април 2009 г. относно оцветителите, които могат да се добавят към лекарствени продукти (ОВ L 109, 30.4.2009 г., стр. 10).

([34]) Регламент (ЕО) № 1333/2008 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 2008 г. относно добавките в храните (ОВ L 354, 31.12.2008 г., стр. 16).

Комисията ([35]). За употребата на помощни вещества, различни от оцветителите, в лекарствените продукти се прилагат правилата на Съюза относно лекарствените продукти и тя се оценява като част от общото съотношение полза/риск на даден лекарствен продукт.

(105) Опитът показва, че е необходимо до известна степен да се запази принципът на употребата на оцветители, разрешени като добавки в храните, в лекарствените продукти. Целесъобразно е обаче също така да се предвиди специална оценка на употребата на оцветители в лекарствените продукти, когато дадена добавка в храните бъде извадена от установения в Съюза списък на добавките в храните. Поради това в този конкретен случай ЕМА следва да извършва своя оценка на употребата на съответния оцветител в лекарствени продукти, като вземе предвид становището на ЕОБХ и основните научни доказателства, както и всякакви допълнителни научни доказателства, и като обърне специално внимание на употребата му в лекарствени продукти. ЕМА следва също така да отговаря за проследяването на всички научни доказателства относно оцветителите, запазени само за специфична употреба в лекарствени продукти. Поради това Директива 2009/35/ЕО следва да бъде отменена.

(106) Що се отнася до надзора и инспекциите, следва производството и вносът на изходни материали или междинни продукти, както и на функционални помощни вещества, да подлежат на наблюдение поради тяхното спомагателно действие спрямо активното вещество и възможното им въздействие върху качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти.

(107) Основната цел на всяка разпоредба относно производството и разпространението на лекарствени продукти следва да бъде опазването на общественото здраве.

(108) Следва да се гарантира, че надзорът и контролът на производството и разпространението на лекарствени продукти в държавите членки се осъществяват от официални представители на компетентния орган, които отговарят на минималните условия за квалификация.

(109) Възможно е да има случаи, при които се налага етапите на производство или изпитване на лекарствени продукти да бъдат осъществявани на места в близост до пациентите, например при лекарствените продукти за модерна терапия с кратък срок на годност. В такива случаи може да се наложи тези етапи на производство или изпитване да бъдат децентрализирани и да се осъществяват в много обекти, за да се достигне до пациентите в целия Съюз. Когато етапите на производство или изпитване са децентрализирани, те следва да се осъществяват на отговорността на квалифицираното лице на разполагащ с разрешение централен обект***. Освен това с цел осигуряване на безпроблемно функциониране на децентрализираните обекти съгласно тази рамка с дейностите, свързани с други правни рамки на Съюза, компетентните органи на държавите членки, които упражняват надзор върху децентрализирания обект, следва да координират своите дейности и задачи по надзора със съответните органи, отговарящи за надзора на дейностите по производство или изпитване съгласно други актове на Съюза***. За децентрализираните обекти не следва да се изисква отделно разрешение за производство, различно от издаденото на съответния централен обект, но те следва да бъдат регистрирани от компетентния орган на държавата членка, в която е установен децентрализираният обект. В случай на лекарствени продукти, съдържащи, състоящи се или получени от автоложни ВЧП, децентрализираните обекти трябва да бъдат регистрирани като обекти, в които се извършват дейности, свързани с ВЧП, съгласно определението и по реда на [Регламента относно ВЧП], и да притежават регистрация за дейностите по преглед и оценка на допустимостта на донорите, изследване на донорите и събиране на ВЧП или само за дейностите по събиране в случай на продукти, произведени за автоложна употреба. **[Изм. 64]**

(110) Качеството на лекарствените продукти, произведени или предлагани в Съюза, следва да бъде гарантирано чрез изискването активните вещества, използвани в техния състав, да отговарят на принципите на добрата производствена практика по отношение на тези лекарствени продукти. Оказва се необходимо да се укрепят разпоредбите на Съюза относно инспекциите и да се състави база данни на Съюза за резултатите от тях.

(111) Проверката на съответствието с правните изисквания за производство, разпространение и употреба на лекарствени продукти от съответните субекти чрез система за надзор е от основно значение, за да се гарантира ефективното постигане на целите на настоящата директива. Поради това компетентните органи на държавите членки следва да имат правомощието да извършват инспекции на място или дистанционно като част от системата за надзор на всички етапи от производството, разпространението и употребата на лекарствени продукти или активни вещества и да могат да се позовават на резултатите от инспекциите, извършвани от доверени компетентни органи на трети държави. За да се запази ефективността на инспекциите, компетентните органи следва да имат възможност да извършват съвместни инспекции и когато е необходимо, внезапни инспекции.

([35]) Регламент (ЕС) № 231/2012 на Комисията от 9 март 2012 г. за определяне на спецификации на добавките в храните, включени в списъците в приложения II и III към Регламент (ЕО) № 1333/2008 на Европейския парламент и на Съвета (ОВ L 83, 22.3.2012 г., стр. 1).

(112) Компетентните органи следва да определят честотата на контрола, като вземат предвид очаквания риск и очакваната степен на изпълнение на изискванията при различни обстоятелства. Този подход следва да даде възможност на тези компетентни органи да насочват ресурсите там, където съществува най-голям риск. В някои случаи системата за надзор следва да се прилага независимо от равнището на риск или наличието на съмнения за несъответствие, например преди издаването на разрешения за производство.

(113) В рамките на процедурата за сертифициране на пригодността на монографиите на Европейската фармакопея Европейският директорат по качеството на лекарствата и здравеопазването, създаден от Съвета на Европа, проверява чрез инспекции дали данните, представени от заявителя, потвърждават пригодността на монографиите за контрол на химичната чистота, микробиологичното качество и риска от ТСЕ (ако е приложимо). Той също така проверява дали производството съответства на добрата производствена практика за активните вещества. В зависимост от резултата от инспекцията Европейският директорат по качеството на лекарствата и здравеопазването или държавата членка, участваща в инспекцията, издава сертификат за съответствие или несъответствие с добрата производствена практика.

(114) Всяко предприятие, което произвежда или внася лекарствени продукти, следва да разполага с механизъм, който да дава възможност да се гарантира съответствието на информацията, предоставена за даден лекарствен продукт, с одобрените условия на употреба.

(115) Условията, които уреждат доставянето на лекарствени продукти на населението, следва да се хармонизират.

(116) За тази цел всяко лице, което пътува в рамките на Съюза, има право да носи със себе си за собствена употреба разумно количество лекарствени продукти, придобити по законен начин. Следва да е възможно също така лицата, установени в една държава членка, да получават от друга държава членка разумно количество лекарствени продукти за собствена употреба.

(117) По силата на [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004] някои лекарствени продукти са предмет на разрешение за търговия на Съюза. Във връзка с това е необходимо да бъде установен начинът на отпускане на лекарствените продукти, обхванати от разрешение за търговия на Съюза. Следователно е важно да бъдат определени критерии, въз основа на които да се вземат решенията от страна на Съюза.

(118) Поради това е целесъобразно да се хармонизират основните принципи, приложими към начина на отпускане на лекарствени продукти в Съюза или в съответната държава членка, като за отправна точка се вземат вече установените принципи в това отношение от Съвета на Европа, както и работата по хармонизацията, извършена в рамките на Организацията на обединените нации относно психотропните или упойващите вещества — Единната конвенция на ООН по упойващите вещества от 1961 г. и Конвенцията за психотропните вещества от 1971 г.

(119) Много операции, включващи търговия на едро с лекарствени продукти, може да обхващат едновременно няколко държави членки.

(120) Необходимо е да се упражнява контрол върху цялата дистрибуторска верига за лекарствени продукти — от производството или от вноса в Съюза до доставянето им на населението — така че да се гарантира, че те се съхраняват, транспортират и с тях се борави при подходящи условия. Изискванията, които следва да се приемат за тази цел, ще улеснят в значителна степен изтеглянето на дефектни продукти от пазара и ще дадат възможност за по-ефективни действия срещу лекарствените продукти с подправен етикет.

(121) Всеки участник в търговията на едро с лекарствени продукти следва да притежава специално разрешение. Фармацевтите и лицата, оправомощени да доставят лекарствени продукти на населението, чиято дейност се ограничава само до това, следва да бъдат освободени от задължението за получаване на такова разрешение. За целите на контрола на цялата дистрибуторска верига за лекарствени продукти обаче е необходимо фармацевтите и лицата, оправомощени да доставят лекарствени продукти на населението, да водят документация, в които се отразяват сделките с получените лекарствени продукти.

(122) Разрешението за търговия трябва да бъде предмет на определени основни изисквания, чието спазване е отговорност на съответната държава членка, а всяка държава членка трябва да признава разрешенията, издадени от останалите държави членки.

(123) Някои държави членки налагат на търговците на едро, които доставят лекарствени продукти на фармацевтите и на лицата, оправомощени да доставят лекарствени продукти на населението, определени задължения за извършване на обществена услуга. Държавите членки следва да могат да продължават да налагат тези задължения на търговците на едро, установени на тяхната територия. Те следва да имат възможност да ги прилагат и по отношение на търговците

на едро в останалите държави членки, при условие че тези задължения не са по-строги от наложените на техните търговци на едро и че такива задължения могат да се считат за оправдани от гледна точка на защитата на общественото здраве и са пропорционални на целите на тази защита.

(123а) Фармацевтите и други здравни работници играят важна роля в първичната медицинска помощ, по-специално те смесват, отпускат и продават лекарствени продукти, от които пациентите се нуждаят, предоставят съвети относно правилната употреба и възможните неблагоприятни ефекти и осигуряват помощ на пациентите, страдащи от остри и хронични заболявания. В болнична среда болничните фармацевти организират фармацевтични консултации и изготвят персонализирани фармацевтични планове в сътрудничество с други здравни работници, пациентите и лицата, полагащи грижи. Болничните фармацевти и фармацевтите от общността биха могли да играят важна роля за използването на електронни листовки с упътвания, както и за разбирането на информацията, съдържаща се в брошурите на хартиен носител. **[Изм. 65]**

(124) Следва да се определят правила относно начините на представяне на етикетите и на листовките. ***Листовката трябва да бъде четлива, ясно разбираема за потребителите, включително и особено за целевите групи пациенти, и незаличима. Листовките за пациентите попадат в категорията на документите, които се четат с консултативна цел, което означава, че съответната информация следва да бъде наперена, без да се изчита цялата листовка. За целите на читаемостта и четливостта в листовката могат да бъдат използвани типографска йерархия и четлив шрифт. Изборът на дизайн следва да служи преди всичко на функционалност и четивност, отколкото на естетика.*** **[Изм. 66]**

(125) ***От съществено значение е да се споделя точна информация с широката общественост с цел да се насърчава доверието в науката и в регулаторната система и да се подкрепя здравната грамотност на пациентите и потребителите. По целесъобразност, компетентните органи следва също така да споделят актуална информация с медицинските специалисти, в това число фармацевтите и научната общност.*** Разпоредбите, ~~с които се урежда~~***регулиращи*** информацията, предоставяна на потребителите, следва да осигуряват високо равнище на защита на потребителите, така че лекарствените продукти да могат да се употребяват правилно въз основа на изчерпателна и разбираема информация. **[Изм. 67]**

(126) Търговията с лекарствени продукти, чиито етикети и листовки отговарят на изискванията на настоящата директива, не следва да се забранява или възпрепятства поради основания, свързани с етикетите или листовките.

(127) Използването на електронни и технологични възможности, различни от листовките на хартиен носител***, в допълнение към листовките на хартиен носител, които са от съществено значение за пациентите с ограничена цифрова здравна грамотност***, може да улесни достъпа до лекарствени продукти и разпространението на лекарствени продукти и следва винаги да гарантира еднакво или по-добро качество на информацията за всички пациенти в сравнение с информацията за продукта на хартиен носител. ***В това отношение е необходимо да се гарантира защитата на личните данни в съответствие с Регламент (ЕС) 2016/679, както и да се предотврати установяването на самоличността, профилирането или проследяването на лица.*** **[Изм. 68]**

(128) В държавите членки се наблюдават различни равнища на цифрова грамотност и на достъп до интернет. Освен това потребностите на пациентите и на медицинските специалисти може да се различават. Поради това е необходимо държавите членки да разполагат със свобода на преценка по отношение на приемането на мерки, с които да се дава възможност за предоставяне на информация за продукта в електронен формат, като същевременно се гарантира, че никой пациент няма да бъде пренебрегнат, отчитат се потребностите на различните възрастови групи и различните равнища на цифрова грамотност сред населението и се осигурява наличието на лесно достъпна информация за продукта за всички пациенти. ~~Държавите членки~~***Листовката*** следва ~~постепенно да разширят възможностите за предоставяне на~~***да бъде предоставена по електронен път и да бъде включена на хартиен носител, освен когато след консултация държавата членка реши да предостави само електронната*** информация ***за продукта. Информацията*** за продукта в електронен формат~~, като същевременно гарантират пълното~~ ***следва да се предоставя при пълно*** съответствие с правилата за защита на личните данни и ***да се придържа~~се придържат~~*** към хармонизираните стандарти, разработени на равнището на ЕС. ***Информацията в цифров формат следва да бъде лесно достъпна за всички пациенти. На основата на констатациите от пилотни проекти в болнична среда следва да не се прилага задължението за осигуряване на листовка на хартиен носител за лекарствени продукти, които не са предназначени за самостоятелно приложение от страна на пациента.*** **[Изм. 69]**

(129) ~~Когато~~ Държавите членки ~~решат, че~~***следва да предоставят*** листовката ~~следва по принцип да се предоставя~~ ***електронен вид и на хартиен носител, освен когато държавата членка реши да предостави само електронната информация за продукта. Когато листовката е налична*** само в електронен формат, ~~ледържавите~~ ***членки*** следва също така да гарантират, че версия на листовката на хартиен носител се предоставя при поискване и без допълнителни разходи за пациентите. Те следва да гарантират също, че информацията в цифров формат е лесно достъпна за всички пациенти, например чрез отпечатване на цифрово четим баркод на външната опаковка на продукта, който да насочва пациента към електронната версия на листовката. **[Изм. 70]**

(130) Използването на многоезични опаковки може да бъде инструмент за осигуряване на достъп до лекарствени продукти, по-специално на малки пазари и при извънредни ситуации в областта на общественото здраве. Когато се използват многоезични опаковки, държавите членки могат да разрешат върху етикета и в листовката да се ползва официален език на Съюза, който е общоразбираем в държавите членки, на чийто пазар се предлага многоезичната опаковка. ***Макар че информацията за лекарствените продукти в електронен може да улесни преразпределението на опаковкитемежду държавите членки, езиковите изисквания относно етикетите може да продължат да бъдат предизвикателство. Предоставянето на изключение по отношение на изискването за официален език, също както и задължението да се използва международното непатентно наименование за лекарствените продукти, които не са предназначени за самостоятелно приложение от страна на пациента, в допълнение към предоставянето на информация за продукта в електронен вид, може да повиши наличността на лекарствени продукти и да осигури възможност за по-лесно преразпределение между държавите членки.*** **[Изм. 71]**

(131) За да се гарантира висока степен на прозрачност на публичната подкрепа за научноизследователската дейност и разработването на лекарствени продукти, докладването на публичния принос за разработването на конкретен лекарствен продукт следва да бъде изискване за всички лекарства. Тъй като обаче на практика е трудно да се установи ***в трети държави*** по какъв начин е била оказана подкрепа за даден продукт чрез инструменти за непряко публично финансиране, например данъчни предимства, задължението за докладване ***на финансова подкрепа от субекти извън Съюза*** следва да се отнася само до пряката публична финансова подкрепа, като например преки безвъзмездни средства или договори. Поради това, без да се засягат правилата за защита на поверителните и личните данни, разпоредбите на настоящата директива гарантират прозрачност по отношение на ~~всяка пряка~~ финансова подкрепа, получена от публичен орган или публична институция***, филантропска или друга организация с нестопанска цел или фонд*** за извършване на научноизследователски дейности и за разработване на лекарствени продукти. **[Изм. 72]**

(132) За да се гарантира точността на информацията, оповестена публично от притежателя на разрешението за търговия, заявената информация трябва да е обект на одит от независим одитор.

(133) С цел да се осигури хармонизирано и последователно докладване на публичния принос за разработването на конкретни лекарствени продукти Комисията следва да може да приема актове за изпълнение за изясняване на принципите и формàта, към които притежателите на разрешение за търговия следва да се придържат при докладването на тази информация.

(134) Настоящата директива не засяга прилагането на мерките, приети съгласно Директива 2006/114/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([36]) или съгласно Директива 2005/29/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([37]). Поради това разпоредбите на настоящата директива относно рекламата на лекарствени продукти следва да се разглеждат, когато е уместно, като lex specialis по отношение на Директива 2005/29/ЕО.

(135) Рекламата, дори на лекарствени продукти, отпускани без лекарско предписание, би могла да има отражение върху общественото здраве и да нарушава конкуренцията. По тази причина рекламата на лекарствени продукти следва да отговаря на определени критерии. Лицата, имащи право да предписват, прилагат или доставят лекарствени продукти, могат правилно да оценят представената в рекламата информация благодарение на своите познания, образование и опит. Рекламирането на лекарствени продукти сред лица, които не са в състояние надлежно да оценят риска, свързан с тяхната употреба, може да доведе до неправилна употреба или свръхупотреба на лекарствен продукт, а това може да има вредни последици за общественото здраве. Поради това рекламирането сред населението на лекарствени продукти, които се отпускат само по лекарско предписание, следва да бъде забранено. Освен това следва да се забрани безплатното разпространение на мостри сред населението с рекламна цел, както и телевизионното пазаруване на лекарствени продукти по смисъла на Директива 2010/13/ЕС на Европейския парламент и на Съвета ([38]). Следва да има възможност при спазване на някои рестриктивни условия да се предоставят безплатни мостри на лекарствени продукти на лица, имащи право да ги предписват или доставят, за да могат те да се запознаят с новите продукти и да придобият опит по отношение на употребата им.

([36]) Директива 2006/114/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно заблуждаващата и сравнителната реклама (ОВ L 376, 27.12.2006 г., стр. 21).

([37]) Директива 2005/29/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 11 май 2005 г. относно нелоялни търговски практики от страна на търговци към потребители на вътрешния пазар и изменение на Директива 84/450/ЕИО на Съвета, Директиви 97/7/ЕО, 98/27/ЕО и 2002/65/ЕО на Европейския парламент и на Съвета, и Регламент (ЕО) № 2006/2004 на Европейския парламент и на Съвета („Директива за нелоялни търговски практики“) (ОВ L 149, 11.6.2005 г., стр. 22).

([38]) Директива 2010/13/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 10 март 2010 г. за координирането на някои разпоредби, установени в закони, подзаконови и административни актове на държавите членки, отнасящи се до предоставянето на аудио-визуални медийни услуги (Директива за аудио-визуалните медийни услуги) (ОВ L 095 15.4.2010 г., стр. 1).

(135а) Ясната, безпристрастна и независима информация от здравните специалисти за обществеността относно даден лекарствен продукт и правилната му употреба може да играе важна роля за осведомеността на гражданите и борбата с невярната информация, по-специално по време на извънредни ситуации в областта на здравето като пандемията от COVID-19. Държавите членки следва да гарантират, че не трябва да се възпрепятства възможността на здравните специалисти да представят ясна, безпристрастна и независима информация в пряк разговор с пациент или чрез по-широко осведомяване. **[Изм. 73]**

(136) Рекламата на лекарствени продукти следва да има за цел разпространението на обективна и безпристрастна информация за лекарствения продукт. За тази цел изрично се забранява да се изтъква в отрицателен смисъл друг лекарствен продукт или да се внушава, че рекламираният лекарствен продукт може да бъде по-безопасен или по-ефективен от друг лекарствен продукт. Сравняване на лекарствени продукти следва да се допуска само ако такава информация е посочена ***за съответните показания и група пациенти*** в кратката характеристика на продукта, който се рекламира. Тази забрана обхваща всички лекарствени продукти, включително биоподобните, и поради това би било подвеждащо в рекламата да се посочва, че биоподобен лекарствен продукт не е взаимозаменяем с оригиналния биологичен лекарствен продукт или с друг биоподобен продукт от същия оригинален биологичен лекарствен продукт. С допълнителни строги правила относно отрицателната и сравнителната реклама на конкурентни лекарствени продукти ще бъдат забранени твърдения, които могат да заблудят лицата, имащи право да предписват, прилагат или доставят лекарствени продукти. **[Изм. 74]**

(137) Разпространението на информация, която насърчава закупуването на лекарствени продукти, следва да се разглежда в рамките на понятието за реклама на лекарствени продукти дори когато тази информация не се отнася до конкретен лекарствен продукт, а до неуточнени лекарствени продукти.

(138) Рекламата на лекарствени продукти следва да е обект на съответен и ефективен контрол. В това отношение следва да се имат предвид механизмите за наблюдение, установени с Директива 2006/114/ЕИО.

(138а) Поради глобалния обхват на социалните медии пациентите и потребителите са изложени във все по-голяма степен на рекламните практики на използване на знаменитости, които рекламират лекарствени продукти. Комисията следва да оцени експозицията и въздействието на фармацевтичните реклами и промоции онлайн и да приеме конкретни правила за регулиране на такива реклами и промоционални практики. **[Изм. 75]**

(139) Медицинските търговски представители играят важна роля в промоцията на лекарствените продукти. Поради това следва да им се наложат някои задължения, и по-специално задължението да представят на посетеното лице кратка характеристика на продукта.

(139а) Дори минимално въздействие може да доведе до пристрастни решения при предписване от страна на лекарите. Поради това, за да се избегне конфликт на интереси, държавите членки следва да поддържат регистър за прозрачност на прехвърлянето на стойност по отношение на рекламните дейности, насочени към лица, квалифицирани да предписват лекарствени продукти. Комисията следва да създаде интернет портал, в който да бъдат посочени всички национални регистри на прехвърлянето на стойност на лица, които са квалифицирани да предписват лекарствени продукти. **[Изм. 76]**

(140) Иновативните „комбинирани лекарствени продукти“ и други разработени лекарствени продукти са сложни по отношение на своя състав и приложение. Поради това, освен лицата, имащи право да предписват лекарствени продукти, е необходимо и лицата, имащи право да ги прилагат, да бъдат запознати с всички характеристики на тези лекарствени продукти, особено с тяхното безопасно прилагане и употреба, включително с изчерпателните указания за пациентите. За тази цел несъмнено се допуска информацията за лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание, да бъде достояние и на лицата, имащи право да ги прилагат.

(141) Лицата, имащи право да предписват, прилагат или доставят лекарствени продукти, следва да разполагат с неутрални и обективни източници на информация за лекарствените продукти на пазара. Задължение на държавите членки обаче е да вземат всички необходими мерки за тази цел в зависимост от специфичните обстоятелства.

(142) С цел да се гарантира, че информацията относно употребата на лекарствените продукти при деца се взема надлежно предвид към момента на издаване на разрешението за търговия, за нови лекарствени продукти и за разработването на педиатрични показания на вече разрешени лекарствени продукти, обхванати от патент или от сертификат за допълнителна закрила, е необходимо да се въведе изискване за представяне на резултатите от изследванията сред детското население в съответствие с одобрен план за педиатрично изследване или на доказателство, че продуктът е получил освобождаване или отсрочка в момента на регистрирането на заявление за разрешение за търговия или на заявление за ново терапевтично показание, нова лекарствена форма или нов път на въвеждане. С цел да се гарантира,

че данните в подкрепа на разрешението за търговия относно употребата на даден продукт при деца, са правилно разработени, компетентните органи, отговорни за разрешаването на лекарствения продукт, следва да проверяват съответствието с одобрения план за педиатрично изследване, както и всички документи за освобождаване и отсрочка, на етапа на валидиране на заявленията за разрешение за търговия.

(143) За да се предостави на медицинските специалисти и на пациентите информация за безопасната и ефективна употреба на лекарствените продукти сред детското население, в кратката характеристика на продукта и ако е уместно, в листовката следва да се включи подходяща информация за резултатите от изследванията, проведени в съответствие с план за педиатрично изследване, независимо дали те са в подкрепа на употребата на лекарствения продукт при деца, или не. Сведения за освобожданията следва също да бъдат включени в информацията за продукта. Когато са спазени всички мерки от плана за педиатрично изследване, този факт следва да бъде отразен в разрешението за търговия и впоследствие да послужи като основа за получаване на предимства от дружествата.

(144) Относими данни и информация, събрани чрез клинични изследвания, проведени преди въвеждането в Съюза на регламент за педиатричните лекарствени продукти и получени от компетентните органи, следва да се оценяват без неоправдано забавяне и да се вземат предвид при евентуални промени в съществуващите разрешения за търговия.

(145) С цел да се гарантират еднакви условия за изпълнение на ~~настоящия регламент~~***настоящата директива***, на Комисията следва да бъдат предоставени изпълнителни правомощия. Тези правомощия следва да бъдат упражнявани в съответствие с Регламент (ЕС) № 182/2011 на Европейския парламент и на Съвета ([39]). **[Изм. 77]**

(146) Поради необходимостта от намаляване на общото време за одобряване на лекарствените продукти, следва времето между становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба и окончателното решение на Комисията по отношение на националните разрешения за търговия, особено в случай на сезиране, да бъде сведено по принцип до 46 дни.

(147) Въз основа на становището на Агенцията Комисията следва да приеме решение по сезирането чрез актове за изпълнение. В обосновани случаи Комисията може да върне становището за допълнително разглеждане или да се отклони в решението си от становището на Агенцията. Като се има предвид необходимостта лекарствените продукти да бъдат предоставяни бързо на разположение на пациентите, следва да се отчете, че председателят на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба ще използва наличните механизми съгласно Регламент (ЕС) № 182/2011, и по-специално възможността да получи становището на комитетите в писмена процедура и в кратки срокове, които по принцип няма да надвишават 10 календарни дни.

(148) На Комисията следва да бъде предоставено пълномощието да приема всички необходими промени в приложение I с цел да се отчете научно-техническият напредък.

(149) С цел допълнение или изменение на някои несъществени елементи от настоящата директива на Комисията следва да бъде делегирано правомощието да приема актове в съответствие с член 290 от ДФЕС във връзка с определянето на процедурата за разглеждане на заявления за сертификат за основна документация на активно вещество, за публикуване на такива сертификати, за внасяне на промени в основна документация на активно вещество и в свързания с нея сертификат, както и за достъп до основната документация на активно вещество и до доклада за нейната оценка; във връзка с определянето на ~~основните~~***допълнителните основни*** документации ~~за допълнително качество~~ с цел предоставяне на информация за съставка на лекарствен продукт, на процедурата за разглеждане на заявления за сертификат за основна документация за качество ***или сертификат за основна документация на технологията на платформата***, за публикуване на такива сертификати, за внасяне на промени в основна документация ~~за качество~~ и в свързания с нея сертификат, както и за достъп до основна документация ~~за качество~~ и до доклада за нейната оценка; във връзка с определянето на ситуациите, в които може да се изискват проучвания за ефикасност след получаване на разрешение; във връзка с определянето на категориите лекарствени продукти, за които може да бъде издадено разрешение за търговия, подлежащо на специфични задължения, и уточняването на процедурите и изискванията за издаване на такова разрешение за търговия и за неговото подновяване; във връзка с определянето на изключенията по отношение на промените в условията на разрешение за търговия и категориите, в които следва да се класифицират те, и във връзка с установяването на процедури за разглеждане на заявления за промени в условията на разрешенията за търговия, както и във връзка с определянето на условията и процедурите за сътрудничество с трети държави и международни организации при

([39]) Регламент (ЕС) № 182/2011 на Европейския парламент и на Съвета от 16 февруари 2011 г. за установяване на общите правила и принципи относно реда и условията за контрол от страна на държавите членки върху упражняването на изпълнителните правомощия от страна на Комисията (ОВ L 55, 28.2.2011 г., стр. 13).

разглеждане на заявления за такива промени. От особена важност е по време на подготвителната си работа Комисията да проведе подходящи консултации, включително на експертно равнище, и тези консултации да бъдат проведени в съответствие с принципите, заложени в Междуинституционалното споразумение от 13 април 2016 г. за по-добро законотворчество ([40]). По-специално, с цел осигуряване на равно участие при подготовката на делегираните актове, Европейският парламент и Съветът получават всички документи едновременно с експертите от държавите членки, като техните експерти получават систематично достъп до заседанията на експертните групи на Комисията, занимаващи се с подготовката на делегираните актове. **[Изм. 78]**

(150) Настоящата директива има за цел да се гарантира правото на достъп до здравна профилактика и правото да се ползват медицински грижи при условията, установени от националните законодателства и практики, както и да се осигури висока степен на закрила на човешкото здраве при определянето и осъществяването на всички политики и действия на Съюза, както е посочено в член 35 от Хартата на основните права на Европейския съюз.

(151) Доколкото целите на настоящата директива, а именно установяването на правила относно лекарствените продукти, с които се гарантира защитата на общественото здраве и опазването на околната среда, както и функционирането на вътрешния пазар, не могат да бъдат постигнати в достатъчна степен от държавите членки, тъй като националните правила биха довели до липса на хармонизация, неравен достъп на пациентите до лекарствени продукти и пречки пред вътрешния пазар, а поради последиците си могат да бъдат постигнати по-добре на равнището на Съюза, Съюзът може да приеме мерки в съответствие с принципа на субсидиарност, уреден в член 5 от Договора за Европейския съюз. В съответствие с принципа на пропорционалност, уреден в същия член, настоящата директива не надхвърля необходимото за постигане на тези цели.

(152) Съгласно Съвместната политическа декларация от 28 септември 2011 г. на държавите членки и на Комисията относно обяснителните документи ([41]) държавите членки са поели ангажимент в обосновани случаи да прилагат към съобщението за своите мерки за транспониране един или повече документи, обясняващи връзката между елементите на дадена директива и съответстващите им части от националните инструменти за транспониране. По отношение на настоящата директива законодателят смята, че предоставянето на тези документи е обосновано,

ПРИЕХА НАСТОЯЩАТА ДИРЕКТИВА:

Глава I:

Предмет, приложно поле и определения

Член 1

Предмет и приложно поле

1. С настоящата директива се установяват правила за пускането на пазара, производството, вноса, износа, доставката, разпространението, фармакологичната бдителност, контрола и употребата на лекарствени продукти за хуманна употреба.

2. Настоящата директива се прилага за лекарствени продукти за хуманна употреба, предназначени за пускане на пазара ***в държавите членки***. **[Изм. 79]**

3. Освен за продуктите, посочени в параграф 2, глава XI се прилага и за изходните материали, активните вещества, помощните вещества и междинните продукти.

4. В случаите, когато, като се отчетат всички негови характеристики, даден продукт отговаря едновременно на определението за „лекарствен продукт“ и на определението за продукт, обхванат от друг законодателен акт на Съюза, и е налице противоречие между настоящата директива и други актове от правото на Съюза, предимство имат разпоредбите на настоящата директива.

В случаи, при които, като се вземат предвид всичките му характеристики, възникват въпроси относно регулаторния статут на дадено вещество или продукт, компетентният орган или, в случай на централизирано разрешение за търговия, Агенцията се консултира с други съответни консултативни и регулаторни органи с оглед вземане на решение относно регулаторния статут на съответното вещество или продукт. Във всяко решение по такъв въпрос компетентният орган или Агенцията оповестяват публично становищата на други органи или структури, с които са проведени консултации. **[Изм. 80]**

([40]) ОВ L 123, 12.5.2016 г., стр. 1.
([41]) ОВ C 369, 17.12.2011 г., стр. 14.

5. Директивата не се прилага за:

а) лекарствени продукти, приготвени в аптека по лекарско предписание за определен пациент („магистрална рецепта“);

б) лекарствен продукт, приготвен в аптека в съответствие с фармакопея и предназначен да бъде доставян пряко на пациентите, обслужвани от въпросната аптека***, или на друга аптека, която планира да доставя лекарствения продукт пряко на пациентите*** („фармакопейна рецепта“); **[Изм. 81]**

в) изпитван лекарствен продукт съгласно определението в член 2, точка 5 от Регламент (ЕС) № 536/2014.

ва) лекарствен продукт, приготвен предварително, в надлежно обосновани случаи, от фармацевтичния отдел на лечебно заведение („болнична рецепта“), доставян по лекарско предписание на един или няколко пациенти от фармацевтичния отдел на болницата. **[Изм. 82]**

6. В надлежно обосновани случаи лекарствените продукти, посочени в параграф 5, ~~буква а~~***букви а) и б***), могат да се приготвят предварително от аптека, обслужваща лечебно заведение, въз основа на прогнозни лекарски предписания в рамките на това лечебно заведение за следващите седем дни ***или когато е надлежно обосновано въз основа на стабилността на лекарствения продукт – в рамките на друг срок***. **[Изм. 83]**

7. Държавите членки предприемат необходимите мерки, за да развиват производството и употребата на лекарствени продукти, получени от вещества от човешки произход, събрани чрез доброволно безвъзмездно даряване***, в съответствие с Регламента (ЕС) 2024/1938.*** **[Изм. 84]**

8. Настоящата директива и всички регламенти, посочени в нея, не засягат прилагането на национално законодателство, което забранява или ограничава употребата на който и да е специфичен вид вещество от човешки произход или животински клетки, или продажбата, доставката или използването на лекарствени продукти, съдържащи, състоящи се или получени от такива животински клетки или вещества от човешки произход, на основания, които не са разгледани в горепосоченото право на Съюза. Държавите членки съобщават на Комисията текстовете на съответните актове от националното законодателство.

9. Разпоредбите на настоящата директива не засягат правомощията на органите на държавите членки нито по отношение на определянето на цените на лекарствените продукти, нито по отношение на включването им в обхвата на националните здравноосигурителни системи, на базата на здравни, икономически и социални условия.

10. Настоящата директива не засяга прилагането на национално законодателство, което забранява или ограничава следното:

~~а) продажбата, доставката или употребата на лекарствени продукти като контрацептиви или предизвикващи аборт;~~ **[Изм. 85]**

б) използването на специфичен вид вещество от човешки произход или животински клетки на основания, които не са разгледани в горепосоченото законодателство на Съюза;

в) продажбата, доставката или използването на лекарствени продукти, съдържащи, състоящи се или получени от такива животински клетки или вещества от човешки произход, на основания, които не са разгледани в горепосоченото право на Съюза.

Член 2

Лекарствени продукти за модерна терапия, изготвени по силата на изключение за лечебни заведения

1. Чрез дерогация от член 1, параграф 1 само настоящият член се прилага за лекарствени продукти за модерна терапия, които се изготвят по индивидуално лекарско предписание за продукт по поръчка за определен пациент за конкретен случай, в съответствие с изискванията, посочени в параграф 3, и се използват в рамките на същата държава членка в лечебно заведение на изключителната професионална отговорност на лекар***, а по целесъобразност и на болничен фармацевт. За да се изпълнят критериите за „конкретен случай“, освобождаването се прави само с цел да се изпълни индивидуално медицинско предписание за продукт по поръчка, за да отговори на специалните потребности на определен пациент*** („лекарствени продукти за модерна терапия, изготвени по силата на изключение за лечебни заведения“). **[Изм. 86]**

2. За производството на лекарствен продукт за модерна терапия, изготвен по силата на изключение за лечебни заведения, се изисква одобрение от компетентния орган на държавата членка („одобрение на изключение за лечебни заведения“). Държавите членки уведомяват Агенцията за всяко такова одобрение, както и за последващи промени.

Заявлението за одобрение на изключение за лечебни заведения се подава до компетентния орган на държавата членка, в която се намира лечебното заведение. ***Заявлението включва доказателства за качеството, безопасността и очакваната ефикасност на лекарствените продукти за модерна терапия, изготвени по силата на изключение за лечебни заведения.*** **[Изм. 87]**

3. Държавите членки гарантират, че лекарствените продукти за модерна терапия, изготвени по силата на изключение за лечебни заведения, отговарят на ~~изисквания, равностойни на изискванията~~***добрите практики за фармацевтични препарати, които са адаптирани към болничните процеси, като същевременно отговарят на критериите*** за добра производствена практика и ~~за~~ проследимост на лекарствените продукти за модерна терапия, посочени съответно в членове 5 и 15 от Регламент (ЕО) № 1394/2007 ***на Европейския парламент и на Съвета*** ([42]), както и на изисквания за фармакологична бдителност, равностойни на тези, предвидени на равнището на Съюза съгласно [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]. ***Това включва проверки на място, както и планове за проследимост и фармакологична бдителност, и оценката на предклиничните и клиничните данни, генерирани от заявителя.*** **[Изм. 88]**

4. Държавите членки гарантират, че данните за употребата, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти за модерна терапия, изготвени по силата на изключение за лечебни заведения, ***както и всички съответни данни от проследяването на пациентите за достатъчен период след прилагането на лекарствен продукт за модерна терапия,*** се събират и докладват от притежателя на одобрението на изключение за лечебни заведения на компетентния орган на държавата членка най-малко веднъж годишно***. Данните се събират и докладват по структуриран и стандартизиран начин, който дава възможност за категорични, надеждни и съпоставими резултати и заключения***. Компетентният орган на държавата членка преглежда тези данни и проверява съответствието на лекарствените продукти за модерна терапия, изготвени по силата на изключение за лечебни заведения, с изискванията, посочени в параграф 3. ***Компетентните органи гарантират, че на институциите с нестопанска цел и академичните институции се предоставят научни и регулаторни съвети, за да се осигурят подходящи механизми за докладване.*** **[Изм. 89]**

5. Ако одобрението на изключение за лечебни заведения бъде отменено поради опасения, свързани с безопасността или ефикасността, компетентният орган на държавите членки, който е одобрил изключението за лечебни заведения, уведомява Агенцията и компетентните органи на другите държави членки.

6. Компетентният орган на държавата членка ежегодно предава на Агенцията данните, свързани с употребата, безопасността и ефикасността на лекарствен продукт за модерна терапия, изготвен по силата на одобрение на изключение за лечебни заведения. Агенцията, в сътрудничество с компетентните органи на държавите членки и Комисията, създава и поддържа ***чрез редовни актуализации*** хранилище на тези данни***, както и на информация за разрешението за издаване, спирането на действието или оттеглянето на одобрения на изключения за лечебни заведени, която се актуализира редовно***. ***Хранилището е публично достъпно, с изключение на личните данни и поверителната търговска информация.*** **[Изм. 90]**

7. Комисията приема актове за изпълнение с цел да се определи следното:

~~а) подробностите относно заявлението за одобрение на изключение за лечебни заведения, посочено в параграф 1, втора алинея, включително доказателствата за качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти за модерна терапия, изготвени по силата на изключение за лечебни заведения, които се изискват за одобрението и за последващите промени;~~ **[Изм. 91]**

б) форматът за събиране и докладване на данните, посочени в параграф 4;

в) условията за обмен на знания между притежателите на одобрение на изключение за лечебни заведения на територията на една и съща държава членка или в различни държави членки;

ва) условията на насоките за субекти от академичните среди и други субекти с нестопанска цел чрез изискванията на клаузата относно изключението за лечебни заведения. **[Изм. 92]**

~~г) условията за изготвяне и употреба на лекарствени продукти за модерна терапия за конкретен случай по силата на изключение за лечебни заведения.~~ **[Изм. 93]**

Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2.

Най-късно до... [24 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива] Комисията приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да допълни настоящата директива, като установи:

а) подробностите относно заявлението за одобрение на изключение за лечебни заведения, посочено в параграф 1, втора алинея, включително доказателствата за качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти за модерна терапия, изготвени по силата на изключение за лечебни заведения, които се изискват за одобрението и за последващите промени;

б) условията за хармонизирано изпълнение на изготвянето и употребата на лекарствени продукти за модерна терапия за конкретен случай по силата на изключение за лечебни заведения. **[Изм. 94]**

([42]) Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия и за изменение на Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ L 324, 10.12.2007 г., стр. 1).

8. Агенцията предоставя на Комисията доклад за придобития опит по отношение на одобренията на изключения за лечебни заведения въз основа на информация от държавите членки и на данните, посочени в параграф 4. ***Докладът се оповестява публично.*** Първият доклад се представя три години след [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива] и на всеки пет години след това. **[Изм. 95]**

8а. Чрез дерогация от параграф 1 държавите членки могат да разрешат трансграничния обмен на лекарствени продукти за модерна терапия, изготвени по силата на изключение за лечебни заведения, в обосновани случаи на медицинска потребност и при липса на други решения за определен пациент. За изключителната професионална отговорност за употребата и събирането на последващи данни за лекарствения продукт за модерна терапия се определят втори практикуващ лекар и болничен фармацевт в приемащата държава членка. Информацията относно трансграничния обмен се предоставя на компетентните органи на двете държави членки и се споделя в публичното хранилище, посочено в параграф 6, от компетентния орган на държавата членка по произход на лекарствения продукт за модерна терапия. **[Изм. 96]**

Член 3

Изключения при определени обстоятелства

1. С цел да се удовлетворят специфични потребности, държава членка може да изключи от приложното поле на настоящата директива лекарствени продукти, доставени по добросъвестна и незаявена поръчка, изготвени в съответствие със спецификациите на упълномощен медицински специалист и предназначени за употреба от определен пациент на пряката лична отговорност на медицинския специалист ***или изготвени в съответствие със спецификациите на компетентен орган***. В такъв случай обаче държавите членки насърчават ***и създават канали, чрез които*** медицинските специалисти и пациентите да докладват данни за безопасността на употребата на такива продукти на компетентния орган на държавата членка в съответствие с член 97. **[Изм. 97]**

За алергенните лекарствени продукти, доставяни в съответствие с настоящия параграф, компетентните органи на държавата членка могат да изискват представянето на съответна информация съгласно приложение II.

2. Без да се засяга член 30 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], държавите членки могат временно да разрешат употребата и разпространението на неразрешен лекарствен продукт в отговор на предполагаемо или потвърдено разпространение на патогени, токсини, химически агенти или ядрена радиация, всяко от които може да причини вреда.

3. Държавите членки гарантират, че притежателите на разрешения за търговия, производителите и медицинските специалисти не подлежат на гражданска или административна отговорност за последствия, произтичащи от употребата на лекарствен продукт за цели, различни от разрешените терапевтични показания, или от употребата на неразрешен лекарствен продукт, когато такава употреба се препоръчва или изисква от компетентен орган в отговор на предполагаемо или потвърдено разпространение на патогени, токсини, химически агенти или ядрена радиация, всяко от които може да причини вреда. Тези разпоредби се прилагат независимо дали е издадено национално или централизирано разрешение за търговия.

4. Отговорността за дефектни продукти, предвидена в [Директива 85/374/ЕИО на Съвета ([43]) – СП, моля, заменете препратката с новия инструмент COM(2022) 495, когато бъде приет], не се засяга от параграф 3.

Член 4

Определения

1. За целите на настоящата директива се прилагат следните определения:

1) „лекарствен продукт“ означава всяко вещество или комбинация от вещества, които отговарят на поне едно от следните условия:

   а) всяко вещество или комбинация от вещества, представени като притежаващи свойства за лекуване или профилактика на заболявания при хора; или

([43]) Директива 85/374/ЕИО на Съвета от 25 юли 1985 г. за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите членки относно отговорността за вреди, причинени от дефект на стока (ОВ L 210, 7.8.1985 г., стр. 29).

б) всяко вещество или комбинация от вещества, които могат да бъдат използвани или прилагани на хора с цел възстановяване, коригиране или промяна на физиологичните функции чрез упражняване на фармакологично, имунологично или метаболитно действие или с цел поставяне на медицинска диагноза;

2) „вещество“ означава всяка материя, без оглед на произхода ѝ, който може да бъде:

а) човешки, например тъкани и клетки, човешка кръв, човешки секрети и човешки кръвни продукти;

б) животински, например цели животни, животински органи и части от тях, животински тъкани и клетки, животински секрети, токсини, екстракти, животинска кръв и животински кръвни продукти;

в) растителен, например растения, включително водорасли, части от растения, растителни секрети и ексудати, екстракти;

г) химически, например елементи, природни химични материали и химични продукти, преработени или синтетични;

д) микроорганизми, например бактерии, вируси и протозои;

е) гъби, включително микрогъби (дрожди);

3) „активно вещество“ означава всяко вещество или смес от вещества, предназначени за използване при производството на лекарствен продукт, които при използването си в неговото производство се превръщат в активна съставка на този продукт, предназначена за упражняване на фармакологично, имунологично или метаболитно действие с цел възстановяване, коригиране или промяна на физиологични функции или за поставяне на медицинска диагноза;

4) „изходен материал“ означава всеки материал, от който се произвежда или извлича активно вещество;

5) „помощно вещество“ означава всяка съставка на лекарствен продукт, различна от активното вещество;

6) „функционално помощно вещество“ означава помощно вещество, което допринася за или модифицира действието на лекарствен продукт, или има спомагателно действие към действието на активното вещество, но само по себе си няма терапевтичен принос;

7) „лекарствен продукт за модерна терапия“ означава лекарствен продукт за модерна терапия съгласно определението в член 2, параграф 1, буква а) от Регламент (ЕО) № 1394/2007;

8) „алергенен продукт“ означава всеки лекарствен продукт, предназначен за идентифициране и предизвикване на специфично и придобито изменение на имунологичната реакция на даден алергизиращ агент;

9) „компетентни органи“ означава Агенцията и компетентните органи на държавите членки;

10) „Агенцията“ означава Европейската агенция по лекарствата;

11) „неклинично/неклиничен“ означава изследване или тест, проведени in vitro***, ex vivo***, in silico или in chemico, или in vivo тест при индивиди, различни от човека, във връзка с проучване на безопасността и ефикасността на лекарствен продукт. Такъв тест може да включва прости и сложни клетъчни анализи на човешки клетки, микрофизиологични системи, включително „орган върху чип“, компютърно моделиране ***и други in silico методи***, други методи за изпитване, основани на човешката или на различна от човешката биология, ***включително модели на яйца на водни животни, както и безгръбначни видове,*** и изпитвания върху животни; **[Изм. 98]**

12) „референтен лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, който е разрешен или е бил разрешен в Съюза съгласно член 5, в съответствие с член 6;

13) „генеричен лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, който има един и същ качествен и количествен състав на активните вещества и същата лекарствена форма като референтния лекарствен продукт;

14) „биологичен лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, чието активно вещество се произвежда от биологичен източник или се извлича от него и който поради своята сложност може да изисква за охарактеризирането му и за определянето на неговото качество комбинация от физико-химико-биологични изпитвания, както и стратегия за контрол върху него;

15) „писмо за достъп“ означава оригинален документ, подписан от притежателя на данните или от негов представител, в който се посочва, че данните могат да се използват в полза на трета страна от компетентен органи или от Комисията за целите на настоящата директива;

16) „лекарствен продукт с фиксирана дозова комбинация“ означава лекарствен продукт, съдържащ комбинация от активни вещества, предназначен да бъде пуснат на пазара като самостоятелна лекарствена форма;

17) „мултилекарствена опаковка“ означава опаковка, която съдържа повече от един лекарствен продукт под едно свободно избрано име и е предназначена за лечение, при което отделните лекарствени продукти, съдържащи се в опаковката, се прилагат за медицински цели едновременно или последователно;

18) „радиофармацевтик“ означава всеки лекарствен продукт, който, вече готов за употреба, съдържа един или няколко радионуклиди (радоактивни изотопи), включени в него с медицинска цел;

19) „радионуклиден генератор“ означава всяка система, която включва фиксиран матерен радионуклид, от който се получава дъщерен радионуклид, който се отделя чрез елуиране или чрез друг метод и се използва в радиофармацевтик;

20) „кит“ означава всеки препарат, който трябва да се реконституира или комбинира с радионуклиди в крайния радиофармацевтик, обикновено непосредствено преди прилагането му;

21) „радионуклиден прекурсор“ означава всеки друг радионуклид, произвеждан за радиоактивно маркиране на друго вещество непосредствено преди прилагане;

22) „антимикробно средство“ означава всеки лекарствен продукт с пряко действие върху микроорганизмите, използван за лечение или профилактика на инфекции или инфекциозни болести, включително антибиотици, антивирусни препарати ~~и,~~ противогъбични средства ***и антипротозойни средства***; **[Изм. 99]**

23) „цялостна комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие“ означава комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие съгласно определението в Регламент (ЕС) 2017/745, при която:

   а) двата елемента съставляват цялостен продукт и действието на лекарствения продукт е основно, а не спомагателно спрямо това на медицинското изделие, или

   б) лекарственият продукт е предназначен да се прилага чрез медицинското изделие и двата елемента се пускат на пазара по такъв начин, че образуват един цялостен продукт, който е предназначен изключително за употреба в дадената комбинация и при който медицинското изделие не е за многократна употреба;

24) „комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия“ означава продукт съгласно определението в член 2 от Регламент (ЕО) № 1394/2007, включително когато лекарствен продукт за генна терапия представлява част от него;

25) „лекарствен продукт, използван изключително с медицинско изделие“, означава лекарствен продукт, който се предлага в опаковка с медицинско изделие или за употреба с конкретно медицинско изделие съгласно определението в Регламент (ЕС) 2017/745 и това е посочено в кратката характеристика на продукта;

26) „комбинация от лекарствен продукт и продукт, различен от медицинско изделие,“ означава комбинация от лекарствен продукт и продукт, различен от медицинско изделие (съгласно определението в Регламент (ЕС) 2017/745 ***и Регламент (ЕС) 2017/746 на Европейския парламент и на Съвета*** [44]), при която двата продукта са предназначени за ~~употреба~~***употреба*** в дадената комбинация в съответствие с кратката характеристика на продукта; **[Изм. 100]**

27) „имунологичен лекарствен продукт“ означава:

   а) всяка ваксина или алергенен продукт, или

   б) всеки лекарствен продукт, състоящ се от токсини или серуми, използван с цел да се предизвика пасивен имунитет или да се диагностицира състоянието на имунитета;

28) „ваксина“ означава всеки лекарствен продукт, предназначен да предизвика имунен отговор за предотвратяване и лечение на заболявания, причинени от инфекциозен агент, включително за профилактика след експозиция;

29) „лекарствен продукт за генна терапия“ означава лекарствен продукт~~, с изключение на ваксините срещу инфекциозни заболявания, който съдържа или се състои от:~~ ***тип 1 или тип 2;***

   ~~а) вещество или комбинация от вещества, които са предназначени да променят генома на гостоприемника по начин, засягащ конкретни секвенции, или които съдържат или се състоят от клетки, подложени на такава промяна; или~~

   ~~б) рекомбинантна или синтетична нуклеинова киселина, използвана при или прилагана на хора с оглед на регулиране, заместване или добавяне на генетична последователност, която осъществява своя ефект чрез транскрипция или транслация на прехвърлените генетични материали, или която съдържа или се състои от клетки, подложени на тези промени;~~ **[Изм. 101]**

---

[44] ***Регламент (ЕС) 2017/746 на Европейския парламент и на Съвета от 5 април 2017 г. за медицинските изделия за инвитро диагностика и за отмяна на Директива 98/79/ЕО и Решение 2010/227/ЕС на Комисията (ОВ L 117, 5.5.2017 г., стр. 176).***

29а) „лекарствен продукт за генна терапия тип 1“ означава лекарствен продукт, който съдържа или се състои от вещество или комбинация от вещества, които променят генома на гостоприемника по начин, засягащ конкретни секвенции, или които съдържат или се състоят от клетки, подложени на такава промяна; **[Изм. 102]**

29б) „лекарствен продукт за генна терапия тип 2“ означава лекарствен продукт, с изключение на ваксина срещу инфекциозно заболяване, който съдържа или се състои от рекомбинантна или синтетична нуклеинова киселина, използван при или прилагана на хора с оглед на регулиране, заместване или добавяне на генетична последователност, който осъществява своя ефект чрез транскрипция или транслация на прехвърлените генетични материали, или който съдържа или се състои от клетки, подложени на тези промени; **[Изм. 103]**

30) „лекарствен продукт за терапия със соматични клетки“ означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа или се състои от клетки или тъкани, които са били подложени на съществени манипулации, така че в тях са променени биологични характеристики, физиологични функции или структурни свойства, релевантни за предвиденото клинично приложение, или се съдържа или се състои от клетки или тъкани, които в реципиента и в донора не са предназначени да бъдат използвани за същата(ите) основна(и) функция(и);

б) представя се като притежаващ свойства за лечение, предотвратяване или диагностициране на заболяване или се използва при или прилага на хора с такава цел чрез фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на неговите клетки или тъкани.

За целите на буква а) манипулациите, изброени в частност в приложение I към Регламент (ЕО) № 1394/2007, не се считат за съществени манипулации;

30а) „технология на платформа“ означава технология или съвкупност от технологии, които са обхватни, добре описани, възпроизводими и използвани с цел подпомагане на разработката, производствения процес, контрола на качеството или изпитването на лекарствени продукти или техни компоненти, които се основават на предишни знания и са създадени въз основа на едни и същи основни научни принципи; **[Изм. 104]**

30б) „основна документация на технологията на платформата“ означава документ, изготвен от собственика на технологията на платформата, който съдържа данни за технологията на платформата, при която за основните научни принципи, въз основа на които е създадена технологията на платформа, може с разумна степен на увереност да се счита, че ще останат непроменени за различни лекарствени продукти и ще се прилагат независимо от компонентите, добавени към платформата като част от производствения процес за лекарствен продукт; **[Изм. 105]**

31) „лекарствен продукт, получен от вещество от човешки произход, различен от лекарствен продукт за модерна терапия“ („лекарствен продукт, получен от ВЧП, различен от ЛПМТ“), означава всеки лекарствен продукт, който съдържа, състои се от или е получен от вещество от човешки произход (ВЧП) съгласно определението в Регламент [Регламента относно ВЧП [СЧП]], различен от тъкани и клетки, който е със стандартизиран състав и е изготвен:

а) по метод, свързан с промишлен процес, който включва обединяване на донорския материал***, за цели, които надхвърлят обработването на вещества от човешки произход за концентрати или инактивиране на патогени***; или **[Изм. 106]**

б) чрез процес, при който се извлича активна съставка от вещество от човешки произход или веществото от човешки произход се трансформира чрез промяна на присъщите му свойства;

32) „план за управление на риска“ означава подробно описание на системата за управление на риска;

33) „оценка на риска за околната среда“ означава оценка на рисковете за околната среда или на рисковете за общественото здраве, породени от освобождаването на лекарствения продукт в околната среда в резултат на ~~неговата~~***неговите производство,*** употреба и изхвърляне, и определяне на мерки за предотвратяване, ограничаване и намаляване на тези рискове. За лекарствен продукт с антимикробно действие оценката на риска за околната среда обхваща също така анализ на риска от селектирана антимикробна резистентност в околната среда, дължаща се на производството, употребата и изхвърлянето на този лекарствен продукт; **[Изм. 107]**

34) „антимикробна резистентност“ означава способността на даден микроорганизъм да оцелява или да се размножава при наличието на антимикробно средство в концентрация, която обикновено е достатъчна ***или е била достатъчна*** да инхибира или да убие този микроорганизъм; **[Изм. 108]**

35) „рискове, свързани с употребата на лекарствения продукт,“ означава всеки риск:

а) свързан с качеството, безопасността или ефикасността на лекарствения продукт по отношение на здравето на пациентите или на общественото здраве;

б) от нежелани последици върху околната среда, предизвикани от лекарствения продукт;

в) от нежелани последици върху общественото здраве, дължащи се на освобождаването на лекарствения продукт в околната среда, включително антимикробна резистентност;

36) „основна документация на активно вещество“ означава документ, който съдържа подробно описание на производствения процес, контрола на качеството по време на производството и валидирането на производствения процес и е изготвен в отделен документ от производителя на активното вещество;

37) „план за педиатрично изследване“ означава програма за научноизследователски и развойни дейности, която има за цел да се гарантира, че са събрани необходимите данни за определяне на условията, при които даден лекарствен продукт може да бъде разрешен за употреба при лечение сред детското население;

38) „детско население“ означава онази част от населението, която е на възраст от 0 до 18 години;

39) „лекарско предписание“ означава всяко предписване на лекарствени продукти от страна на правоспособен професионалист;

40) „злоупотреба с лекарствени продукти“ означава постоянна или епизодична преднамерена прекомерна употреба на лекарствени продукти, придружена с вредни физически или психологически ефекти;

41) „съотношение полза/риск“ означава оценка на положителните терапевтични ефекти на лекарствения продукт по отношение на рисковете, посочени в точка 35, буква а);

42) „представител на притежателя на разрешение за търговия“ означава лицето, обикновено известно като местен представител, което е определено от притежателя на разрешението за търговия да го представлява в съответната държава членка;

43) „листовка“ означава информацията, предназначена за потребителя, която придружава лекарствения продукт;

44) „външна опаковка“ означава опаковката, в която е поставена първичната опаковка;

45) „първична опаковка“ означава съд или друга форма на опаковка в непосредствен контакт с лекарствения продукт;

46) „етикет“ означава информацията върху първичната опаковка или върху външната опаковка;

47) „наименование на лекарствения продукт“ означава наименование, което може да бъде свободно избрано, което да не може да се обърква с общоприетото име, или общоприето име или научно наименование, придружено от търговската марка или от наименованието на притежателя на разрешението за търговия;

48) „общоприето име“ означава международното непатентно наименование, препоръчано от Световната здравна организация за дадено активно вещество;

49) „концентрация на лекарствения продукт“ означава съдържанието на активни вещества в състава на лекарствен продукт, изразено количествено за дозова единица, единица обем или единица маса в зависимост от лекарствената форма;

50) „фалшифициран лекарствен продукт“ означава всеки лекарствен продукт, при който са представени невярно:

   а) неговата идентичност, включително неговата опаковка и данни на етикета, неговото наименование или неговото съдържание по отношение на която и да е от неговите съставки, включително помощните вещества, или концентрацията на тези съставки;

   б) неговият източник, включително неговият производител, държавата, в която е произведен, държавата на произход или притежателят на разрешението за търговия с него; или

   в) хронологията, включително записите и документите, свързани с използваните канали за дистрибуция;

   Това определение не включва непреднамерени недостатъци по отношение на качеството и не засяга нарушенията на правата върху интелектуалната собственост;

51) „извънредна ситуация в областта на общественото здраве“ означава извънредна ситуация в областта на общественото здраве, призната на равнището на Съюза от страна на Комисията съгласно член 23, параграф 1 от Регламент (ЕС) 2022/2371 на Европейския парламент и на Съвета ([45]);

52) „субект, който не извършва икономическа дейност“ означава всяко юридическо или физическо лице, което не извършва икономическа дейност и което:

   а) не е предприятие, нито е контролирано от предприятие; и

   б) не е сключило споразумения с никое предприятие относно спонсорството или участието в разработването на лекарствения продукт;

53) „микро-, малки и средни предприятия“ означава микро-, малки и средни предприятия съгласно определенията в член 2 от Препоръка 2003/361/ЕС на Комисията ([46]);

([45]) Регламент (ЕС) 2022/2371 на Европейския парламент и на Съвета от 23 ноември 2022 г. относно сериозните трансгранични заплахи за здравето и за отмяна на Решение № 1082/2013/ЕС (ОВ L 314, 6.12.2022 г., стр. 26).

([46]) Препоръка на Комисията от 6 май 2003 г. относно определението за микро-, малки и средни предприятия (ОВ L 124, 20.5.2003 г., стр. 36).

54) „промяна“ или „промяна в условията на разрешение за търговия“ означава всяко изменение на:

а) съдържанието на данните и документите, посочени в член 6, параграф 2, членове 9—14 и член 62 от настоящата директива и в приложение I и приложение II към нея, както и в член 6 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]; или

б) условията на решението, с което се издава разрешение за търговия с лекарствен продукт, включително кратката характеристика на продукта и всякакви условия, задължения или ограничения, засягащи разрешението за търговия, или промени в съдържанието на етикета или на листовката, свързани с промени в кратката характеристика на продукта;

55) „проучване за безопасност след получаване на разрешение“ означава всяко проучване, свързано с разрешен лекарствен продукт, провеждано с цел да се установи, характеризира или определи количествено рискът по отношение на безопасността, да се потвърди профилът на безопасност на лекарствения продукт или да се прецени ефективността на мерките за управление на риска;

56) „система за фармакологична бдителност“ означава система, използвана от притежателя на разрешението за търговия и от държавите членки за изпълнение на задачите и отговорностите, определени в глава IX, и предназначена за осъществяване на наблюдение на безопасността на разрешените лекарствени продукти и за откриване на всяка промяна в свързаното с тях съотношение полза/риск.

57) „основна документация на системата за фармакологична бдителност“ означава подробно описание на системата за фармакологична бдителност, използвана от притежателя на разрешението за търговия по отношение на един или повече разрешени лекарствени продукти;

58) „система за управление на риска“ означава набор от дейности и интервенции за фармакологична бдителност, предназначени за установяване, характеризиране, предотвратяване или свеждане до минимум на рисковете, свързани с лекарствен продукт, включително оценката на ефективността на тези дейности и интервенции;

59) „нежелана лекарствена реакция“ означава всеки неблагоприятен и непредвиден отговор към лекарствен продукт;

60) „сериозна нежелана лекарствена реакция“ означава нежелана лекарствена реакция, която е станала причина за смъртен изход, непосредствена опасност за живота, хоспитализация или удължаване срока на хоспитализация, трайни или значителни увреждания или инвалидизация, или вродена аномалия или вроден дефект;

61) „неочаквана нежелана лекарствена реакция“ означава нежелана лекарствена реакция, чиито характер, тежест или изход не съответстват на кратката характеристика на продукта;

62) „хомеопатичен ~~лекарствен~~ продукт“ означава лекарствен продукт, приготвен от хомеопатични източници в съответствие с хомеопатична производствена процедура, описана в Европейската фармакопея, или, при липса на такава, във фармакопеите, официално използвани към момента в държавите членки; **[Изм. 109]**

63) „традиционен растителен лекарствен продукт“ означава растителен лекарствен продукт, който отговаря на условията, определени в член 134, параграф 1;

64) „растителен лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, който съдържа като активни съставки само едно или повече растителни вещества, или един или повече растителни препарати, или едно или повече такива растителни вещества в комбинация с един или повече растителни препарати

65) „растително вещество“ означава всички растения, части от растения, водорасли, гъби, лишеи, които са основно цели, но също и начупени или нарязани, в необработено състояние, обикновено в изсушен вид, но понякога и пресни; някои ексудати, които не са били подложени на специфична обработка, също се отнасят към растителните вещества. Растителните вещества се определят прецизно чрез използваната част на растението и ботаническото наименование съгласно биноминалната система (род, вид, вариетет и автор);

66) „растителни препарати“ означава препарати, получени чрез подлагане на растителни вещества на обработка, като екстракция, дестилация, изстискване, фракциониране, пречистване, концентрация или ферментация, включително стрити или разпрашени растителни вещества, тинктури, екстракти, етерични масла, получени чрез пресоване сокове и преработени ескудати;

67) „съответстващ традиционен растителен лекарствен продукт“ означава традиционен растителен лекарствен продукт, който съдържа едни и същи активни вещества, независимо от използваните помощни вещества, предназначен е за една и съща или подобна цел, има равностойна концентрация и дозировка и е със същия или подобен път на въвеждане като традиционния растителен лекарствен продукт, за който се подава заявление;

68) „търговия на едро с лекарствени продукти“ означава всички дейности, които се състоят в набавяне, съхранение, доставка или износ на лекарствени продукти, независимо дали с цел печалба или не, с изключение на доставянето на лекарствени продукти на населението. Тези дейности се осъществяват с производителите или с техните депозитари, с вносителите, с други търговци на едро или с фармацевтите и с лицата, притежаващи разрешение или имащи право да доставят лекарствени продукти на населението в съответната държава членка.

69) „посредничество в областта на лекарствените продукти“ означава всички дейности, свързани с продажбата или закупуването на лекарствени продукти, с изключение на търговията на едро, които не включват физическо държане и които се изразяват в договаряне — независимо и от името на друго юридическо или физическо лице;

70) „задължение за извършване на обществена услуга“ означава да се ~~гарантира~~***осигури*** непрекъснато наличието на подходящ асортимент от лекарствени продукти, които отговарят на изискванията на конкретна географска територия, както и да се осигуряват исканите доставки за цялата въпросна територия в много кратки срокове. **[Изм. 110]**

2. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да внася изменения в определенията в параграф 1, точки 2—6, 8, 14, 16—~~31~~***28 и 30*** с оглед на научно-техническия напредък и като взема предвид определенията, договорени на равнището на Съюза и на международно равнище, без да разширява обхвата на определенията. **[Изм. 111]**

Глава II

Изисквания за заявления за национални и централизирани разрешения за търговия

Раздел 1

Общи разпоредби

Член 5

Разрешения за търговия

1. Лекарствен продукт се пуска на пазара на държава членка само когато е издадено разрешение за търговия от компетентните органи на държава членка в съответствие с глава III („национално разрешение за търговия“) или е издадено разрешение за търговия в съответствие с [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004] („централизирано разрешение за търговия“).

2. Когато е издадено първоначално разрешение за търговия в съответствие с параграф 1, за всяка новост при лекарствения продукт, обхванат от разрешението, като допълнителни терапевтични показания, концентрации, лекарствени форми, пътища на въвеждане, форми на представяне, както и за всякакви промени в разрешението за търговия, също се издава разрешение в съответствие с параграф 1 или те се включват в първоначалното разрешение за търговия. Всички тези разрешения за търговия се считат за принадлежащи към едно и също общо разрешение за търговия, по-специално за целите на заявленията за разрешения за търговия съгласно членове 9—12, включително по отношение на изтичането на срока на регулаторна защита на данните за заявления, при които се използва референтен лекарствен продукт.

Член 6

Общи изисквания за заявленията за разрешения за търговия

1. За да се получи разрешение за търговия, до съответния компетентен орган се подава електронно заявление за разрешение за търговия в общ формат. Агенцията предоставя този формат след консултация с държавите членки.

2. Заявлението за разрешение за търговия включва данните и документацията, изброени в приложение I, които се представят в съответствие с приложение II.

2а. Разрешение за търговия може да бъде издадено за лекарствен продукт въз основа на основна документация на активно вещество, основна документация за допълнително качество или основна документация на технологията на платформата, когато такава документация е налична и е посочена в заявлението. **[Изм. 112]**

3. Документите и информацията за резултатите от фармацевтичните и неклиничните тестове и от клиничните изследвания, посочени в приложение I, се придружават от подробни обобщения в съответствие с член 7 и от подкрепящи необработени данни.

4. Системата за управление на риска, посочена в приложение I, е пропорционална на установените и потенциалните рискове от лекарствения продукт ***за здравето на човека или за околната среда*** и на необходимостта от данни за безопасността след получаване на разрешение. **[Изм. 113]**

5. Заявлението за разрешение за търговия за лекарствен продукт, който не е разрешен в Съюза към момента на влизане в сила на настоящата директива, и за нови терапевтични показания, включително педиатрични показания, нови лекарствени форми, нови концентрации и нови пътища на въвеждане на разрешени лекарствени продукти, които са защитени със сертификат за допълнителна закрила съгласно [Регламент (ЕО) № 469/2009 — СП, моля, заменете препратката с новия инструмент, когато бъде приет] или с патент, който отговаря на условията за издаване на сертификат за допълнителна закрила, включва едно от следните:

а) резултатите от всички проведени изследвания и подробности за цялата информация, събрана в съответствие с одобрен план за педиатрично изследване;

б) решение на Агенцията, с което се предоставя освобождаване на конкретен продукт съгласно член 75, параграф 1 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004];

в) решение на Агенцията, с което се предоставя освобождаване на клас лекарствени продукти съгласно член 75, параграф 2 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004];

г) решение на Агенцията, с което се предоставя отсрочка съгласно член 81 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004];

д) решение на Агенцията, взето след консултация с Комисията съгласно член 83 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], за временна дерогация от разпоредбата, посочена в букви а)—г) по-горе, в случай на извънредни ситуации в областта на здравето.

Документите, представени съгласно букви а)—г), покриват кумулативно всички подгрупи на детското население.

При липса на план за педиатрично изследване в съответствие с първа алинея, буква а) или когато в тази връзка не е проведено сравнително проучване, се представя обосновка и когато е възможно, се събират и доказателства от дългосрочни проучвания след пускането на пазара. **[Изм. 114]**

6. Разпоредбите на параграф 5 не се прилагат за лекарствени продукти, разрешени съгласно членове 9, 11, 13, членове 125—141, и за лекарствени продукти, разрешени съгласно членове 10 и 12, които не са защитени със сертификат за допълнителна закрила съгласно [Регламент (ЕО) № 469/2009 — СП, моля, заменете препратката с новия инструмент, когато бъде приет], нито с патент, който отговаря на условията за издаване на сертификат за допълнителна закрила.

7. Заявителят на разрешение за търговия доказва, че при всички изследвания върху животни, проведени в подкрепа на заявлението, е приложен принципът на заместване, намаляване и облекчаване на изпитванията върху животни за научни цели в съответствие с Директива 2010/63/ЕС.

Заявителят на разрешение за търговия не провежда изпитвания върху животни, ако са налице задоволителни от научна гледна точка методи за изпитване без използване на животни. ***Когато не съществуват задоволителни от научна гледна точка методи за изпитване без използването на животни, заявителите, които провеждат изпитвания върху животни, гарантират, че принципът на заместване, намаляване и облекчаване на изпитванията върху животни за научни цели се прилага в съответствие с Директива 2010/63/ЕС за всяко изследване върху животни, което се провежда с цел подкрепа на употребата на продукта.*** **[Изм. 115]**

Член 7

Експертна проверка

1. Заявителят на разрешение за търговия гарантира, че подробните обобщения, посочени в член 6, параграф 3, са изготвени и подписани от експерти с необходимата техническа или професионална квалификация, преди да бъдат представени на компетентните органи. Техническата или професионалната квалификация на експертите се описва в кратка автобиография.

2. Експертите, посочени в параграф 1, обосновават използването на научна литература съгласно член 13 в съответствие с изискванията, установени в приложение II.

Член 8

Лекарствени продукти, произведени извън Съюза

Държавите членки вземат всички подходящи мерки, за да осигурят:

а) техните компетентни органи да проверяват дали производителите и вносителите на лекарствени продукти, идващи от трети държави, са в състояние да извършват производство в съответствие с данните, предоставени съгласно приложение I, или да упражняват контрол съгласно методите, описани в данните, придружаващи заявлението в съответствие с приложение I;

б) компетентните органи на държавите членки могат да разрешат на производителите и на вносителите на лекарствени продукти, идващи от трети държави, в оправдани случаи да възлагат на трети лица определени етапи на производството или определени действия по контрол, посочени в буква а); в такива случаи проверките на компетентните органи се извършват също в определеното предприятие.

Раздел 2

Специфични изисквания за заявления за разрешение за търговия по съкратената процедура

Член 9

Заявления, отнасящи се до генерични лекарствени продукти

1. Чрез дерогация от член 6, параграф 2 от заявителя на разрешение за търговия с генеричен лекарствен продукт не се изисква да предоставя на компетентните органи резултатите от неклиничните тестове и от клиничните изследвания, ако е доказана еквивалентност на генеричния лекарствен продукт с референтния лекарствен продукт.

2. С цел доказване на еквивалентността, посочена в параграф 1, заявителят представя на компетентните органи изследвания за еквивалентност или обосновка защо не са проведени такива изследвания и доказва, че генеричният лекарствен продукт отговаря на относимите критерии, определени в съответните подробни насоки.

3. Параграф 1 се прилага и ако референтният лекарствен продукт не е бил разрешен в държавата членка, в която е подадено заявлението за генеричния лекарствен продукт. В такъв случай заявителят посочва в заявлението името на държавата членка, в която е разрешен или е бил разрешен референтният лекарствен продукт. По искане на компетентния орган на държавата членка, в която е подадено заявлението, компетентният орган на другата държава членка изпраща в срок до един месец потвърждение, че референтният лекарствен продукт е разрешен или е бил разрешен, заедно с неговия пълен състав и ако е необходимо, с всяка друга относима документация.

Различните перорални лекарствени форми с незабавно освобождаване се считат за една и съща лекарствена форма.

4. Различните соли, естери, етери, изомери, смеси на изомери, комплекси или производни на активно вещество се считат за едно и също активно вещество, освен ако не се различават значително по своите свойства, свързани с безопасността или ефикасността. В такива случаи заявителят представя допълнителна информация, за да докаже, че различните соли, естери, етери, изомери, смеси от изомери, комплекси или производни на активно вещество не се различават значително по отношение на тези свойства.

5. Когато има значителна разлика в свойствата, посочени в параграф 4, заявителят представя допълнителна информация, за да докаже безопасността или ефикасността на различните соли, естери, етери, изомери, смеси от изомери, комплекси или производни на разрешеното активно вещество на референтния лекарствен продукт, в заявление съгласно член 10.

Член 10

Заявления, отнасящи се до хибридни лекарствени продукти

В случай че лекарственият продукт не попада в обхвата на определението за генеричен лекарствен продукт или има промени в концентрацията, лекарствената форма, пътя на въвеждане или терапевтичните показания в сравнение с референтния лекарствен продукт, резултатите от подходящите неклинични тестове или клинични изследвания се предоставят на компетентните органи, доколкото това е необходимо, за да се изгради научна връзка с данните, на които се основава разрешението за търговия за референтния лекарствен продукт, и да се докаже профилът на безопасност и ефикасност на хибридния лекарствен продукт. ***Агенцията приема насоки относно подходящите тестове и клинични изследвания за разрешение за търговия с хибридни лекарствени продукти.*** **[Изм. 116]**

Член 11

Заявления, отнасящи се до биоподобни лекарствени продукти

За биологичен лекарствен продукт, който е подобен на референтен биологичен лекарствен продукт („биоподобен лекарствен продукт“), на компетентните органи се предоставят резултатите от подходящи тестове и изследвания за сравнимост. Видът и количеството на допълнителните данни, които трябва да се предоставят, трябва да отговарят на съответните критерии, посочени в приложение II, и на свързаните с тях подробни насоки. Не се предоставят резултатите от други тестове и изследвания от досието на референтния лекарствен продукт.

Член 12

Заявления, отнасящи се до биохибридни лекарствени продукти

В случай на биоподобен лекарствен продукт, при който има промени в концентрацията, лекарствената форма, пътя на въвеждане или терапевтичните показания в сравнение с референтния биологичен лекарствен продукт („биохибриден лекарствен продукт“), на компетентните органи се предоставят резултатите от подходящи неклинични тестове или клинични изследвания, доколкото това е необходимо, за да се изгради научна връзка с данните, на които се основава разрешението за търговия за референтния биологичен лекарствен продукт, и да се докаже профилът на безопасност или ефикасност на биоподобния лекарствен продукт. ***Агенцията приема насоки относно подходящите тестове и клинични изследвания за разрешение за търговия с биохибридни лекарствени продукти.*** **[Изм. 117]**

Член 13

Заявления, основани на библиографски данни

В случай че за активното вещество на съответния лекарствен продукт не е разрешен или не е бил разрешен референтен лекарствен продукт, чрез дерогация от член 6, параграф 2 от заявителя не се изисква да представя резултатите от неклинични тестове или клинични изследвания, ако може да докаже, че активните вещества на лекарствения продукт са били с добре установена медицинска употреба в рамките на Съюза за същата терапевтична употреба и със същия път на въвеждане в продължение на поне десет години, с призната ефикасност и приемливо равнище на безопасност съгласно условията, посочени в приложение II. В такъв случай резултатите от тестове и изследвания се заменят с подходящи библиографски данни под формата на научна литература. ***Представя се обосновка за значението на тази литература във връзка с лекарствения продукт.*** **[Изм. 118]**

Член 14

Заявления, основани на съгласие

След издаването на разрешение за търговия притежателят му може да разреши с писмо за достъп използването на цялата документация, посочена в член 6, параграф 2, с оглед разглеждането на последващи заявления, отнасящи се до други лекарствени продукти със същия качествен и количествен състав по отношение на активните вещества и със същата лекарствена форма.

Раздел 3

Специфични изисквания за заявления за определени категории лекарствени продукти

Член 15

Лекарствен продукт с фиксирана дозова комбинация, ~~технологии~~***разрешение за търговия*** на платформа и мултилекарствени опаковки **[Изм. 119]**

1. Когато това е обосновано за терапевтични цели, може да бъде издадено разрешение за търговия с лекарствен продукт с фиксирана дозова комбинация.

2. Когато това е обосновано за терапевтични цели, ~~при извънредни обстоятелства~~ може да бъде издадено разрешение за търговия с лекарствен продукт, състоящ се от фиксиран компонент и променлив компонент, който е определен предварително, за да се атакуват целенасочено, когато е целесъобразно, различни варианти на инфекциозен агент или, когато е необходимо, да се приспособи лекарственият продукт към характеристиките на отделен пациент или група пациенти („~~технология~~***разрешение за търговия*** на платформа“). **[Изм. 120]**

Заявител, който възнамерява да подаде заявление за разрешение за търговия за такъв лекарствен продукт, предварително иска съгласие от съответния компетентен орган за подаването на такова заявление.

3. Когато това е обосновано от причини в интерес на общественото здраве, и когато активните вещества не могат да бъдат комбинирани в лекарствен продукт с фиксирана дозова комбинация, при извънредни обстоятелства може да бъде издадено разрешение за търговия с мултилекарствена опаковка.

Заявител, който възнамерява да подаде заявление за разрешение за търговия за такъв лекарствен продукт, предварително иска съгласие от съответния компетентен орган за подаването на такова заявление.

Член 16

Радиофармацевтици

1. Разрешение за търговия се изисква за радионуклидни генератори, китове ***за радиофармацевтични препарати („китове“)*** и радионуклидни прекурсори, освен ако те не се използват като изходен материал, активно вещество или междинен продукт на радиофармацевтици, обхванати от разрешение за търговия съгласно член 5, параграф 1. **[Изм. 121]**

2. Не се изисква разрешение за търговия за радиофармацевтик, изготвен в момента на употребата му от лице или институция, които според националното законодателство са оправомощени да използват такъв радиофармацевтик в одобрено лечебно заведение, само от разрешени радионуклидни генератори, китове или радионуклидни прекурсори съобразно инструкциите на производителя.

Член 17

Антимикробни средства

1. Когато заявлението за разрешение за търговия се отнася до антимикробно средство, в допълнение към информацията, посочена в член 6, в него се съдържа следното:

а) план за управление на употребата ~~на~~***и достъпа до*** антимикробни средства, както е посочено в приложение I; **[Изм. 122]**

б) описание на специалните изисквания по отношение на информацията, описани в член 69 и изброени в приложение I.

1а. След издаването на разрешение за търговия компетентният орган на държавата членка оповестява публично документите, посочени в параграф 1. **[Изм. 123]**

2. Компетентният орган ~~може да наложи~~***преглежда информацията, предоставена в съответствие с параграф 1, буква б). Компетентният орган налага*** задължения на притежателя на разрешението за търговия, ако установи, че мерките за намаляване на риска, съдържащи се в плана за управление на употребата ~~на~~***и достъпа до*** антимикробни средства, са незадоволителни. **[Изм. 124]**

3. ***Притежателят на разрешение за търговия гарантира, когато е възможно, че антимикробното средство може да бъде отпускано на единица в брой, съответстващ на количествата, отговарящи на продължителността на лечението. Ако дадено антимикробно средство не може да бъде отпускано на единица,*** притежателят на разрешението за търговия гарантира, че размерът на опаковката на антимикробното средство съответства на обичайната дозировка и на обичайната продължителност на лечението. **[Изм. 125]**

Член 18

Цялостни комбинации от лекарствени продукти и медицински изделия

1. За цялостни комбинации от лекарствен продукт и медицинско изделие заявителят на разрешение за търговия представя данни, доказващи безопасната и ефективна употреба на цялостната комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие.

В рамките на оценката на цялостната комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие в съответствие с член 29 компетентните органи оценяват съотношението полза/риск на цялостната комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие, като вземат предвид уместността на употребата на лекарствения продукт заедно с медицинското изделие***, по-специално, когато е целесъобразно, за педиатрични пациенти, включително аспекти като съхранение, сглобяване, чистота и техниката, необходима за приложение или прием***. **[Изм. 126]**

2. Относимите общи изисквания за безопасност и действие, установени в приложение I към Регламент (ЕС) 2017/745, се прилагат по отношение на безопасността и действието на медицинското изделие, което е част от цялостната комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие.

3. Заявлението за разрешение за търговия за цялостна комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие включва документите съгласно приложение II, удостоверяващ съответствието на медицинското изделие с общите изисквания за безопасност и действие, посочени в параграф 2, включително, когато е уместно, доклад за оценка на съответствието от нотифициран орган.

4. При оценката на съответната цялостна комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие компетентните органи признават резултатите от оценката на съответствието на медицинското изделие, което е част от тази цялостна комбинация, с общите изисквания за безопасност и действие съгласно приложение I към Регламент (ЕС) 2017/745, включително, когато е уместно, резултатите от оценката от нотифициран орган.

5. При поискване от компетентния орган заявителят на разрешението за търговия представя всякаква допълнителна информация, свързана с медицинското изделие, която е от значение за оценката на съотношението полза/риск на цялостната комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие, посочена в параграф 1.

Член 19

Лекарствени продукти, използвани изключително с медицинско изделие

1. За лекарствени продукти, използвани изключително с медицинско изделие, заявителят на разрешение за търговия представя данни, доказващи безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт, като взема предвид употребата му с медицинското изделие.

В рамките на оценката на лекарствения продукт, посочен в първата алинея, в съответствие с член 29 компетентните органи оценяват съотношението полза/риск на лекарствения продукт, като вземат предвид неговата употреба заедно с медицинското изделие.

2. За лекарствени продукти, използвани изключително с медицинско изделие, медицинското изделие отговаря на изискванията, определени в Регламент (ЕС) 2017/745.

3. Заявлението за разрешение за търговия за лекарствен продукт, използван изключително с медицинско изделие, включва документи съгласно приложение II, удостоверяващи съответствието на медицинското изделие с общите изисквания за безопасност и действие, посочени в параграф 2, включително, когато е уместно, доклад за оценка на съответствието от нотифициран орган.

4. При оценката на лекарствения продукт, посочен в параграф 1, компетентният орган признава резултатите от оценката на съответствието на съответното медицинско изделие с общите изисквания за безопасност и действие съгласно приложение I към Регламент (ЕС) 2017/745, включително, когато е уместно, резултатите от оценката от нотифициран орган.

5. При поискване от компетентния орган заявителят на разрешение за търговия представя всякаква допълнителна информация, свързана с медицинското изделие, която е от значение за оценката на съотношението полза/риск на лекарствения продукт, посочен в параграф 1, като взема предвид неговата употреба с медицинското изделие.

6. Ако действието на лекарствения продукт не е спомагателно спрямо това на медицинското изделие, лекарственият продукт отговаря на изискванията на настоящата директива и на [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], като се взема предвид употребата му със съответното медицинско изделие, без да се засягат специфичните изисквания на Регламент (ЕС) 2017/745.

В този случай при поискване от компетентните органи заявителят на разрешение за търговия представя всякаква допълнителна информация, свързана с медицинското изделие, като взема предвид неговата употреба с лекарствения продукт, която е от значение за наблюдението на лекарствения продукт след получаване на разрешение, без да се засягат специфичните изисквания на [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

Член 20

Комбинации от лекарствени продукти и продукти, различни от медицински изделия

1. За комбинации от лекарствен продукт и продукт, различен от медицинско изделие, заявителят на разрешение за търговия представя данни, доказващи безопасната и ефективна употреба на комбинацията от лекарствения продукт и другия продукт.

В рамките на оценката на комбинацията от лекарствен продукт и продукт, различен от медицинско изделие, в съответствие с член 29 компетентният орган оценява съотношението полза/риск на комбинацията от лекарствен продукт и продукт, различен от медицинско изделие, като взема предвид употребата на лекарствения продукт заедно с другия продукт.

2. При поискване от компетентния орган заявителят на разрешение за търговия представя всякаква допълнителна информация, свързана с продукта, различен от медицинско изделие, която е от значение за оценката на съотношението полза/риск на комбинацията от лекарствен продукт и продукт, различен от медицинско изделие, като взема предвид уместността на употребата на лекарствения продукт с продукта, посочен в параграф 1.

Раздел 4

Специфични изисквания за досието

Член 21

План за управление на риска

От заявителя на разрешение за търговия за лекарствен продукт, посочен в членове 9 и 11, не се изисква да представя план за управление на риска и резюме на този план, при условие че за референтния лекарствен продукт не съществуват допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум и че разрешението за търговия за референтния лекарствен продукт не е било оттеглено преди подаването на заявлението.

Член 22

Оценка на риска за околната среда и друга информация за околната среда

1. При изготвянето на оценката на риска за околната среда („ОРОС“), която се представя съгласно член 6, параграф 2, заявителят взема предвид научните насоки относно оценката на риска за околната среда от лекарствени продукти за хуманна употреба, посочени в параграф ~~6~~***5***, или представя своевременно на Агенцията или, когато е уместно, на компетентния орган на съответната държава членка ~~причините~~***надлежно обоснованите причини*** за всяко отклонение от научните насоки. Когато е възможно, заявителят взема предвид съществуващите ОРОС, извършвани съгласно друго законодателство на Съюза. **[Изм. 127]**

2. В ОРОС се посочва дали лекарственият продукт или някое от неговите вещества или други съставки е едно от следните вещества съгласно критериите от приложение I към Регламент (ЕО) № 1272/2008:

а) устойчиви, биоакумулиращи и токсични (PBT);

б) много устойчиви и много биоакумулиращи (vPvB);

в) устойчиви, преносими и токсични (PMT), много устойчиви и силно преносими (vPvM);

или са ендокринно активни агенти.

3. Заявителят включва в ОРОС и мерки за намаляване на риска, за да се избегнат или, когато това не е възможно, да се ограничат емисиите във въздуха, водата и почвата на замърсителите, изброени в Директива 2000/60/ЕО, Директива 2006/118/ЕО, Директива 2008/105/ЕО и Директива 2010/75/ЕС***, при производството, употребата и изхвърлянето на лекарствения продукт***. Заявителят представя подробно разяснение, че предлаганите мерки за намаляване на риска са подходящи и достатъчни за справяне с установените рискове за околната среда. ***Когато е необходимо, заявителят също така включва информация за наличните техники и за техниките, които ще бъдат използвани за намаляване на изхвърлянията и емисиите на лекарствения продукт, по-специално тези, възникващи в производствените отпадъчни води, преди тези отпадъчни води да напуснат производствените обекти.*** **[Изм. 128]**

4. ОРОС за антимикробни средства включва оценка на риска от селектирана антимикробна резистентност в околната среда поради въздействия от цялата производствена верига на доставките в рамките на Съюза и извън него, както и поради употребата и изхвърлянето на антимикробното средство, ***включително от медицински специалисти и от пациенти,*** като се вземат предвид, когато е уместно, съществуващите международни стандарти, в които е установена предполагаема недействаща концентрация (PNEC), специфична за антибиотиците. **[Изм. 129]**

4а. Най-късно до... [12 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива] Комисията, след като се консултира с Агенцията, Европейската агенция за околна среда и ECDC, издава насоки за начина на провеждане на ОРОС за антимикробни средства, различни от антибиотици. **[Изм. 130]**

5. Агенцията изготвя научни насоки в съответствие с член 138 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], за да уточни техническите подробности относно изискванията по отношение на ОРОС за лекарствени продукти за хуманна употреба. Когато е целесъобразно, Агенцията се консултира с Европейската агенция по химикалите (ECHA), Европейския орган за безопасност на храните (ЕОБХ) ~~и Европейската агенция за околна среда (ЕАОС)~~***, ЕАОС и ECDC и други съответни заинтересовани страни, включително оператори на питейна вода и на отпадъчни води,*** относно изготвянето на тези научни насоки. **[Изм. 131]**

6. Притежателят на разрешението за търговия актуализира ОРОС с нова информация и я предоставя без неоправдано забавяне на съответните компетентни органи в съответствие с член 90, параграф 2, ако се появи нова информация, отнасяща се до критериите за оценка, посочени в член 29, която би могла да доведе до промяна на заключенията на ОРОС. Актуализацията обхваща всяка относима информация от мониторинга на околната среда, включително мониторинга съгласно Директива 2000/60/ЕО, от изследванията за екотоксичност, от нови или актуализирани оценки на риска съгласно друго законодателство на Съюза, както е посочено в параграф 1, както и данни за експозицията на околната среда.

За ОРОС, извършвани преди [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива], компетентният орган изисква от притежателя на разрешението за търговия да актуализира ОРОС, ***за да включи мерки за намаляване на риска, както е посочено в параграф 3. Компетентният орган също така изисква от притежателя на разрешението за търговия да актуализира ОРОС,*** ако е установена липсваща информация за лекарствени продукти, потенциално вредни за околната среда. **[Изм. 132]**

7. За лекарствените продукти, посочени в членове 9—12, при изготвянето на ОРОС заявителят може да се позове на проучвания във връзка с ОРОС, проведени за референтния лекарствен продукт***, и предоставя всички други данни и научни насоки, посочени в параграф 1 от настоящия член***. **[Изм. 133]**

7а. Резултатите от разглеждането на ОРОС, включително данните, предоставени от притежателя на разрешението за търговия, се оповестяват публично от Агенцията или, според случая, от компетентния орган на държавата членка. **[Изм. 134]**

7б. Когато оповестява публично информацията за ОРОС, включително плана за управление на употребата и достъпа до антимикробни средства, посочен в член 17, компетентният орган заличава всяка информация с поверителен търговски характер. **[Изм. 135]**

Член 23

ОРОС за лекарствени продукти, разрешени преди 30 октомври 2005 г.

1. До [СП, моля, въведете датата = ~~30~~***24*** месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива] Агенцията, след консултация с компетентните органи на държавите членки***, ECDC***, Европейската агенция по химикалите (ECHA), Европейския орган за безопасност на храните (ЕОБХ) и Европейската агенция за околна среда (ЕАОС), изготвя програма за ОРОС, която се представя в съответствие с член 22, за лекарствените продукти, разрешени преди 30 октомври 2005 г., които не са били обект на ОРОС и които Агенцията е определила като потенциално вредни за околната среда в съответствие с параграф 2. **[Изм. 136]**

Тази програма се оповестява публично от Агенцията.

2. Агенцията определя научните критерии за набелязването на лекарствените продукти като потенциално вредни за околната среда и за приоритизирането на ОРОС за тях, като прилага основан на риска подход. За тази цел Агенцията ***се консултира със съответните заинтересовани страни, включително с участници, които управляват остатъците от лекарствени продукти и тяхното производство в околната среда, и*** може да изиска от притежателите на разрешения за търговия да предоставят относими данни или информация. **[Изм. 137]**

3. Притежателите на разрешения за търговия за лекарствените продукти, набелязани в програмата, посочена в параграф 1, представят ОРОС на Агенцията. Резултатите от разглеждането на ОРОС, включително данните ***и обобщение на проучванията във връзка с ОРОС и резултатите от тях***, предоставени от притежателя на разрешението за търговия, се оповестяват публично от Агенцията. **[Изм. 138]**

4. Когато в програмата, посочена в параграф 1, са определени няколко лекарствени продукта, които съдържат едно и също активно вещество и за които се очаква да пораждат едни и същи рискове за околната среда, компетентните органи на държавите членки или Агенцията насърчават притежателите на разрешения за търговия да провеждат съвместни проучвания за ОРОС, за да се сведат до минимум ненужното дублиране на данни и използването на животни.

Член 24

Система от монографии за ОРОС във връзка с данните от ОРОС за активни вещества

1. Агенцията, в сътрудничество с компетентните органи на държавите членки, създава система за преглед на данните от ОРОС, основана на активните вещества („монографии за ОРОС“), за разрешените лекарствени продукти ***и публикува важна информация относно тази система***. Монографията за ОРОС включва изчерпателен набор от физикохимични данни, данни за съдбата в околната среда и данни за последиците върху околната среда, основани на оценка от компетентен орган. **[Изм. 139]**

2. Създаването на системата от монографии за ОРОС се основава на приоритизиране на активните вещества, основано на риска***, и на изискванията за данни***. **[Изм. 140]**

3. При изготвянето на монографията за ОРОС, посочена в параграф 1, Агенцията може да изиска информация, проучвания и данни от компетентните органи на държавите членки и от притежателите на разрешения за търговия.

4. Агенцията, в сътрудничество с компетентните органи на държавите членки, провежда пилотен проект за доказване на концепцията на монографиите за ОРОС, който трябва да бъде завършен в срок от ~~три години~~***30 месеца*** след влизането в сила на настоящата директива***, като същевременно взема предвид резултатите от съответните инициативи на Съюза по отношение на изпитванията върху животни***. **[Изм. 141]**

5. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215 и въз основа на резултатите от пилотния проект за доказване на концепцията, посочен в параграф 4, за да допълни настоящата директива, като уточни следното:

а) съдържанието и формàта на монографиите за ОРОС;

б) процедурите за приемане и актуализиране на монографиите за ОРОС;

в) процедурите за предоставяне на информацията, проучванията и данните, посочени в параграф 3;

г) критериите за приоритизиране, основано на риска, при подбора и приоритизирането, посочено в параграф 2;

д) използването на монографии за ОРОС в контекста на нови заявления за разрешение за търговия за лекарствени продукти в подкрепа на ОРОС за тях.

Член 25

Сертификат за основна документация на активно вещество

1. Вместо да представят съответните данни за химичното активно вещество на даден лекарствен продукт, които се изискват съгласно приложение II, заявителите на разрешения за търговия могат да се позоват на основна документация на активно вещество, на сертификат за основна документация на активно вещество, издаден от Агенцията в съответствие с настоящия член („сертификат за основна документация на активно вещество“), или на сертификат, потвърждаващ, че качеството на съответното активно вещество се контролира по подходящ начин въз основа на съответната монография от Европейската фармакопея.

Заявителите на разрешения за търговия могат да се позовават на основна документация на активно вещество само ако не съществува сертификат за същата основна документация на активно вещество.

2. Сертификатът за основна документация на активно вещество може да бъде издаден от Агенцията в случаите, когато относимите данни относно съответното активно вещество все още не са обхванати от монография от Европейската фармакопея или от сертификат за основна документация на активно вещество.

За да се получи сертификат за основна документация на активно вещество, се подава заявление до Агенцията. Заявителят на сертификат за основна документация на активно вещество доказва, че съответното активно вещество все още не е обхванато от монография от Европейската фармакопея или от сертификат за основната документация на активно вещество. Агенцията разглежда заявлението и в случай на положителен резултат издава сертификата, който е валиден в целия Съюз. В случай на централизирани разрешения за търговия заявлението за сертификат за основна документация на активно вещество може да бъде подадено като част от заявлението за разрешение за търговия за съответния лекарствен продукт.

Агенцията създава хранилище на основните документации на активни вещества, на докладите за оценка и на сертификатите за тях и осигурява защитата на личните данни. Агенцията гарантира, че компетентните органи на държавите членки имат достъп до това хранилище.

3. Основната документация на активно вещество и сертификатът за нея обхващат цялата информация, която се изисква за активното вещество съгласно приложение II.

4. Притежателят на сертификата за основна документация на активно вещество е производителят на активното вещество.

5. Притежателят на сертификата за основна документация на активно вещество текущо я актуализира с оглед на научния и технологичния напредък и въвежда необходимите промени, за да гарантира, че активното вещество се произвежда и контролира в съответствие с общоприетите научни методи.

6. По искане на Агенцията производителят на веществото, за което е подадено заявление за сертификат за основна документация на активно вещество, или притежателят на документацията се подлагат на инспекция с цел да се провери информацията, съдържаща се в заявлението или в основната документация на активно вещество, или тяхното съответствие с добрите производствени практики за активни вещества, посочени в член 160.

Ако производителят на активно вещество откаже да се подложи на такава инспекция, Агенцията може да остави заявлението за сертификат за основна документация на активно вещество без разглеждане или да го прекрати.

7. Ако притежателят на сертификата за основна документация на активно вещество не изпълнява задълженията, определени в параграфи 5 и 6, Агенцията може да спре действието на сертификата или да отмени сертификата, а компетентните органи на държавите членки могат да отменят или да спрат действието на разрешението за търговия за лекарствения продукт, на което се основава този сертификат, или да предприемат мерки за забрана на доставянето на лекарствения продукт, за който се отнася този сертификат.

8. Притежателят на разрешението за търговия за лекарствения продукт, издадено въз основа на сертификат за основна документация на активно вещество, продължава да носи отговорност за този лекарствен продукт.

9. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да допълни настоящата директива, като уточни следното:

а) правилата, уреждащи съдържанието и формàта на заявлението за сертификат за основна документация на активно вещество;

б) правилата за разглеждане на заявление за сертификат за основна документация на активно вещество и за издаване на сертификата;

в) правилата за предоставяне на публичен достъп до сертификатите за основна документация на активно вещество;

г) правилата за внасяне на промени в основната документация на активно вещество и в сертификата за нея;

д) правилата за достъп на компетентните органи на държавите членки до основната документация на активно вещество и до свързания с нея доклад за оценка;

е) правилата за достъп на заявителите и на притежателите на разрешения за търговия, които се позовават на сертификат за основна документация на активно вещество, до основната документация на активно вещество и до доклада за оценка.

Член 26

Основна документация за допълнително качество

1. Вместо да представят съответните данни, които се изискват съгласно приложение II, за активно вещество, различно от химично активно вещество, или за други вещества, присъстващи в даден лекарствен продукт или използвани в неговото производство, заявителите на разрешения за търговия могат да се позоват на основна документация за допълнително качество, на сертификат за основна документация за допълнително качество, издаден от Агенцията в съответствие настоящия член („сертификат за основна документация за допълнително качество“), или на сертификат, потвърждаващ, че качеството на това вещество се контролира по подходящ начин въз основа на съответната монография от Европейската фармакопея.

Заявителите на разрешения за търговия могат да се позовават на основна документация за допълнително качество само ако не съществува сертификат за същата основна документация за допълнително качество.

2. Член 25, параграфи 1—5, 7 и 8 се прилагат mutadis mutandis и по отношение на сертификата за основната документация за допълнително качество.

3. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да допълни настоящата директива, като уточни следното:

а) правилата, уреждащи съдържанието и формàта на заявлението за сертификат за основна документация на активно вещество;

б) основните документации за допълнително качество, за които може да се използва сертификат, за да се предостави конкретна информация за качеството на вещество, ~~присъстващо~~***препарат или друг материал, присъстващ*** в даден лекарствен продукт***, включително продукти за клетъчна терапия и генна терапия, или използвани*** ~~или използвано~~ в неговото производство; **[Изм. 142]**

в) правилата за разглеждане на заявления за предоставяне на публичен достъп до сертификатите за основна документация за допълнително качество;

г) правилата за въвеждане на промени в основната документация за допълнително качество и в сертификата;

д) правилата за достъп на компетентните органи на държавата членка до основната документация за допълнително качество и до свързания с нея доклад за оценка;

е) правилата за достъп на заявителите и на притежателите на разрешения за търговия, които се позовават на сертификат за основна документация за допълнително качество, до основната документация за допълнително качество и до доклада за оценка.

4. По искане на Агенцията производителят на вещество, присъстващо в даден лекарствен продукт или използвано в неговото производство, за което е подадено заявление за сертификат за основна документация за допълнително качество, или притежателят на сертификат за основна документация за допълнително качество се подлагат на инспекция с цел да се провери информацията, съдържаща се в заявлението или в основната документация за допълнително качество.

Ако производителят на това вещество откаже да се подложи на такава инспекция, Агенцията може да остави заявлението за сертификат за основна документация за допълнително качество без разглеждане или да го прекрати.

Член 26а

Основни документации на допълнителдна технология на платформа

1. Вместо да представят съответните данни, свързани с технологиите на платформа, заявителите на разрешения за търговия могат да се позоват на основна документация на допълнителна технология на платформа или на сертификат за основна документация на допълнителна технология на платформа, издаден от Агенцията в съответствие с настоящия член („сертификат за основна документация на допълнителна технология на платформа“).

2. Член 25, параграфи 1—5, 7 и 8 се прилагат mutadis mutandis и по отношение на сертификатите за основна документация на допълнителна технология на платформа.

3. За да се опише адекватно основното досие на технологията на платформата, се предоставя подходяща информация съгласно научните насоки, публикувани от Агенцията.

4. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да допълни настоящата директива, като уточни следното:

а) правилата, уреждащи съдържанието и формата на заявлението за сертификат за основно досие на допълнителна технология на платформа;

б) основните досиета на допълнителни технологии на платформа, за които може да се използва сертификат, за да се предостави конкретна информация за технологията на платформата, въз основа на която се произвежда вещество, присъстващо в даден лекарствен продукт или използвано в неговото производство;

в) правилата за разглеждане на заявления за предоставяне на публичен достъп до сертификатите за основна документация на допълнителна технология на платформа;

г) правилата за въвеждане на промени в основната документация на допълнителна технология на платформа и в сертификата;

д) правилата за достъп на компетентните органи на държавата членка до основната документация на допълнителна технология на платформа и до свързания с нея доклад за оценка;

е) правилата за достъп на заявителите и на притежателите на разрешения за търговия, които се позовават на сертификат за основна документация на допълнителна технология на платформа, до основната документация на допълнителна технология на платформа и до доклада за оценка.

5. Агенцията разработва и публикува научни насоки относно изискванията за основа документация на допълнителна технология на платформа.

6. По искане на Агенцията производителят на вещество, присъстващо в даден лекарствен продукт или използвано в неговото производство, за което е подадено заявление за сертификат за основна документация на допълнителна технология на платформа, или притежателят на сертификат за основна документация на допълнителна технология на платформа се подлагат на инспекция с цел да се провери информацията, съдържаща се в заявлението или в основната документация.

***Ако притежателят на основната документация на допълнителна технология на платформа откаже да се подложи на такава инспекция, Агенцията може да остави заявлението за сертификат за основна документация на допълнителна технология на платформа без разглеждане или да го прекрати.* [Изм. 143]**

Член 27

Помощни вещества

1. Заявителят предоставя информация за помощните вещества, използвани в лекарствения продукт, в съответствие с изискванията, посочени в приложение II.

Помощните вещества се разглеждат от компетентните органи като част от лекарствения продукт.

2. Оцветители се използват в лекарствените продукти само ако са включени в един от следните списъци:

а) списъка на Съюза на разрешените добавки в храните в таблица 1 на част Б от приложение II към Регламент (ЕО) № 1333/2008, като отговарят на критериите за чистота и спецификациите, определени в Регламент (ЕС) № 231/2012 на Комисията;

б) списъка, изготвен от Комисията съгласно параграф 3.

3. Комисията може да изготви списък на оцветители, които са разрешени за употреба в лекарствени продукти и са различни от включените в списъка на Съюза на разрешените добавки в храните.

Когато е приложимо въз основа на становище на Агенцията, Комисията приема решение дали съответният оцветител да бъде добавен към списъка на оцветителите, разрешени за употреба в лекарствени продукти, посочен в първа алинея.

Оцветител може да бъде добавен към списъка на оцветителите, разрешени за употреба в лекарствени продукти, само когато е бил изваден от списъка на Съюза на разрешените добавки в храните.

Когато е уместно, списъкът на оцветителите, разрешени за употреба в лекарствени продукти, включва критерии за чистота, спецификации или ограничения, приложими за включените в този списък оцветители.

Списъкът на оцветителите, разрешени за употреба в лекарствени продукти, се изготвя чрез актове за изпълнение. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2.

4. Ако даден оцветител, използван в лекарствен продукт, бъде изваден от списъка на Съюза на разрешените добавки в храните въз основа на научното становище на Европейския орган за безопасност на храните (ЕОБХ), Агенцията, по искане на Комисията или по своя инициатива, без неоправдано забавяне издава научно становище относно използването на съответния оцветител в лекарствени продукти, като взема предвид становището на ЕОБХ~~, ако е относимо~~. Становището на Агенцията се приема от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба. **[Изм. 144]**

Агенцията изпраща на Комисията без неоправдано забавяне своето научно становище относно употребата на оцветителя в лекарствени продукти заедно с доклад за оценката.

Въз основа на становището на Агенцията Комисията решава без неоправдано забавяне дали съответният оцветител може да бъде използван в лекарствени продукти и, когато е приложимо, го включва в списъка на оцветителите, разрешени за употреба в лекарствени продукти, посочен в параграф 3.

5. Ако даден оцветител е бил изваден от списъка на Съюза на разрешените добавки в храните по причини, които не изискват становище на ЕОБХ, Комисията взема решение относно използването на съответния оцветител в лекарствени продукти и когато е приложимо, го включва в списъка на оцветителите, разрешени за употреба в лекарствени продукти, посочен в параграф 3. В такива случаи Комисията ~~може да поиска~~***иска*** становището на Агенцията. **[Изм. 145]**

6. Оцветител, който е бил заличен от списъка на Съюза на разрешените добавки в храните, може да продължи да се използва като оцветител в лекарствени продукти, докато Комисията вземе решение дали да го включи в списъка на оцветителите, разрешени за употреба в лекарствени продукти, посочен в параграф 3.

7. Параграфи 2—6 се прилагат и за оцветителите, използвани във ветеринарни лекарствени продукти съгласно определението в член 4, точка 1 от Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета ([47]).

Раздел 5

Адаптирани изисквания за досието

Член 28

Адаптирани рамки поради характеристиките или методите, присъщи на лекарствения продукт

1. Лекарствените продукти, изброени в приложение VII, подлежат на специфични научни или регулаторни изисквания поради характеристиките или методите, присъщи на лекарствения продукт, когато:

а) не е възможно да се направи адекватна оценка на лекарствения продукт или на категорията лекарствени продукти в съответствие с приложимите изисквания поради научни или регулаторни предизвикателства, произтичащи от характеристиките или методите, присъщи на лекарствения продукт; и

б) характеристиките или методите оказват положително въздействие върху качеството, безопасността и ефикасността на лекарствения продукт или на категорията лекарствени продукти или имат значителен принос за достъпа на пациентите или за грижите за тях.

2. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да внася изменения в приложение VII с цел да се отчете научно-техническият напредък.

3. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да допълни настоящата директива, като определи следното:

а) подробни правила за издаването на разрешение за търговия и контрола на лекарствените продукти, посочени в параграф 1;

б) техническата документация, която трябва да бъде представена от заявителите на разрешения за търговия за лекарствените продукти, посочени в параграф 1.

([47]) Регламент (ЕС) 2019/6 на Европейския парламент и на Съвета от 11 декември 2018 г. относно ветеринарните лекарствени продукти и за отмяна на Директива 2001/82/ЕО.

4. Подробните правила, посочени в параграф 3, буква а), са пропорционални на съответните риск и въздействие. Те могат да доведат до адаптиране, повишаване, отмяна или отлагане на изискванията. Всяка отмяна или отлагане се ограничава до строго необходимото, пропорционално и надлежно обосновано от характеристиките или методите, присъщи на лекарствения продукт, и редовно се преразглежда и оценява. Освен подробните правила, посочени в параграф 3, буква а), се прилагат и всички други правила, установени в настоящата директива.

5. До приемането на подробни правила за специфичните лекарствени продукти, изброени в приложение VII съгласно параграф 3, заявление за разрешение за търговия за такива лекарствени продукти може да се подава в съответствие с член 6, параграф 2.

6. При приемането на делегираните актове, посочени в настоящия член, Комисията взема предвид всяка налична информация, произтичаща от експериментална нормативна среда, създадена в съответствие с член 115 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

6а. Комисията представя на Европейския парламент и на Съвета доклад относно прилагането на адаптираните рамки. Първият доклад се представя пет години след [СП, моля, въведете датата = 18 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива] и на всеки пет години след това. **[Изм. 146]**

ГЛАВА III

Процедури за издаване на национални разрешения за търговия

Раздел 1

Общи разпоредби

Член 29

Разглеждане на заявление за разрешение за търговия

1. При разглеждането на заявление, подадено в съответствие с член 6 и членове 9—14, компетентният орган на държавата членка:

а) проверява дали данните и документите, представени в подкрепа на заявлението, съответстват на член 6 и членове 9—14 („валидиране“) и дали са спазени условията за издаване на разрешение за търговия, посочени в членове 43—45;

б) може да подложи лекарствения продукт, изходните материали за него или неговите съставки и ако е необходимо, междинни или други съставки, на изпитване в официална лаборатория за контрол на лекарствените продукти или в лаборатория, определена за целта от държавата членка, с цел да се увери, че методите за контрол, използвани от производителя на лекарствения продукт и описани в данните, придружаващи заявлението съгласно приложение I, са задоволителни;

в) може, когато е целесъобразно, да изиска от заявителя да допълни данните, придружаващи заявлението, по отношение на елементите, посочени в член 6 и в членове 9—14;

г) може да разгледа наличните допълнителни доказателства и да вземе решение въз основа на тях, независимо от данните, предоставени от заявителя на разрешение за търговия.

2. Когато компетентният орган на държавата членка се възползва от възможността, посочена в първа алинея, буква в), сроковете, предвидени в член 30, спират да текат до момента, в който бъде предоставена изискваната допълнителна информация, или за срока, предоставен на заявителя за представяне на устни или писмени обяснения.

3. Когато компетентният орган на държавата членка счита, че заявлението за разрешение за търговия е непълно или съдържа критични недостатъци, които може да попречат на оценката на лекарствения продукт, той уведомява заявителя за това и определя срок за представяне на липсващата информация и документация. Ако заявителят не представи липсващата информация и документация в указания срок, заявлението се счита за оттеглено ***по подразбиране***. **[Изм. 147]**

4. В случай че при разглеждането на заявление за разрешение за търговия компетентният орган на държавата членка счете, че качеството или пълнотата на представените данни не са достатъчни, за да се разгледа заявлението докрай, разглеждането може да бъде прекратено в рамките на 90 дни от валидирането на заявлението.

Компетентният орган на държавата членка представя обобщение на недостатъците в писмен вид. Въз основа на това компетентният орган на държавата членка уведомява съответно заявителя и определя ***разумен*** срок за отстраняване на недостатъците. Заявлението се оставя без разглеждане, докато заявителят не отстрани недостатъците. Ако заявителят не успее да отстрани тези недостатъци в срока, указан от компетентния орган на държавата членка, заявлението се счита за оттеглено ***по подразбиране***. **[Изм. 148]**

4а. Когато оповестява публично информацията за ОРОС и плана за управление на употребата и достъпа до антимикробни средства, посочен в член 17, компетентният орган заличава всяка информация с поверителен търговски характер. **[Изм. 149]**

Член 30

Срок за разглеждане на заявление за разрешение за търговия

Държавите членки предприемат всички подходящи мерки, за да осигурят процедурата по издаване разрешение за търговия за лекарствени продукти да приключи в рамките на максимум 180 дни след подаването на валидно заявление, считано от датата на неговото валидиране.

Член 31

Видове процедури при национално разрешение за търговия

Национални разрешения за търговия могат да се предоставят в съответствие с процедурите, установени в член 32 („чисто национална процедура за издаване на разрешение за търговия“), в членове 33 и 34 („децентрализирана процедура за издаване на национално разрешение за търговия“) или в членове 35 и 36 („процедура по взаимно признаване на национално разрешение за търговия“).

Раздел 2

Разрешения за търговия, валидни в една-единствена държава членка

Член 32

Чисто национална процедура за издаване на разрешение за търговия

1. Заявление за разрешение за търговия съгласно член 6, параграф 2 по чисто националната процедура за издаване на разрешение за търговия се подава до компетентния орган в тази държава членка, в която се прилага разрешението за търговия.

2. Компетентният орган в съответната държава членка разглежда заявлението в съответствие с членове 29 и 30 и издава разрешение за търговия в съответствие с членове 43—45 и с приложимите национални разпоредби.

3. Разрешение за търговия, издадено съгласно чисто националната процедура за издаване на разрешение за търговия, е валидно само в държавата членка на компетентния орган, който го е издал.

Раздел 3

Разрешения за търговия, валидни в няколко държави членки

Член 33

Обхват на децентрализираната процедура за издаване на национално разрешение за търговия

1. Заявление за разрешение за търговия по децентрализираната процедура за издаване на национално разрешение за търговия в няколко държави членки по отношение на един и същ лекарствен продукт се подава до компетентните органи в тези държави членки, в които се прилага разрешението за търговия.

2. Компетентните органи в съответните държави членки разглеждат заявленията в съответствие с членове 29, 30 и 34 и издават разрешение за търговия в съответствие с членове 43—45.

3. Когато компетентен орган на една държава членка установи, че за същия лекарствен продукт се разглежда друго заявление за разрешение за търговия от компетентния орган на друга държава членка, компетентните органи на съответните държави членки отказват да разгледат заявлението и уведомяват заявителя, че се прилагат разпоредбите, посочени в членове 35 и 36.

4. Когато компетентните органи на държавите членки бъдат уведомени, че друга държава членка е разрешила лекарствен продукт, който е предмет на заявление за разрешение за търговия в съответната държава членка, те отхвърлят заявлението, освен ако не е подадено в съответствие с разпоредбите, посочени в членове 35 и 36.

5. Разрешенията за търговия, предоставени по децентрализираната процедура за издаване на национално разрешение за търговия, са валидни само в държавите членки на компетентните органи, които са ги издали.

Член 34

Децентрализирана процедура за издаване на национални разрешения за търговия

1. С цел да получи национално разрешение за търговия в няколко държави членки за лекарствен продукт по децентрализираната процедура за издаване на национално разрешение за търговия, заявителят подава заявление за разрешение за търговия, основано на идентично досие, до компетентния орган на избраната от него държава членка, за да бъде изготвен доклад за оценка на лекарствения продукт в съответствие с член 43, параграф 5 и да бъдат предприети действия в съответствие с настоящия раздел („референтна държава членка по децентрализираната процедура“), както и до компетентните органи на другите засегнати държави членки.

2. Заявлението за разрешение за търговия съдържа следното:

а) данните и документите, посочени в член 6, в членове 9—14 и в член 62;

б) списък на държавите членки, засегнати от заявлението.

3. ~~Заявителят~~***Компетентният орган на референтната държава членка за децентрализираната процедура информира Координационната група за децентрализираната процедура и процедурата за взаимно признаване за дадено заявление, която след това*** уведомява ~~всички компетентни~~***компетентните*** органи на всички държави членки ~~за своето заявление в момента на подаването му~~. Компетентният орган на държава членка може да поиска да встъпи в процедурата по основателни причини в интерес на общественото здраве и уведомява заявителя и компетентния орган на референтната държава членка по децентрализираната процедура за своето искане в срок от 30 дни от датата на подаване на заявлението. Заявителят предоставя без неоправдано забавяне заявлението на компетентните органи на държавите членки, встъпили в процедурата. **[Изм. 150]**

4. В случай че при разглеждането на заявление за разрешение за търговия компетентният орган на референтната държава членка по децентрализираната процедура счете, че качеството или пълнотата на представените данни не са достатъчни, за да се разгледа заявлението докрай, разглеждането може да бъде прекратено в рамките на 90 дни от валидирането на заявлението.

Компетентният орган на референтната държава членка по децентрализираната процедура представя обобщение на недостатъците в писмен вид. Въз основа на това компетентният орган на референтната държава членка по децентрализираната процедура уведомява заявителя и компетентните органи на засегнатите държави членки и определя срок за отстраняване на недостатъците. Заявлението се оставя без разглеждане, докато заявителят не отстрани недостатъците. Ако заявителят не успее да отстрани тези недостатъци в срока, указан от компетентния орган на референтната държава членка по децентрализираната процедура, заявлението се счита за оттеглено ***по подразбиране***. **[Изм. 151]**

Компетентният орган на референтната държава членка по децентрализираната процедура уведомява за това компетентните органи на засегнатите държави членки и заявителя.

5. В срок от 120 дни след валидиране на заявлението компетентният орган на референтната държава членка по децентрализираната процедура изготвя доклад за оценка, кратка характеристика на продукта, етикета и листовката и ги изпраща на засегнатите държави членки и на заявителя.

6. В срок от 60 дни от получаването на доклада за оценка компетентните органи на засегнатите държави членки одобряват доклада за оценка, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката и уведомяват за това компетентния орган на референтната държава членка по децентрализираната процедура. Компетентният орган на референтната държава членка по децентрализираната процедура регистрира съгласието на всички страни, приключва процедурата и уведомява заявителя за това.

7. В срок от 30 дни след потвърждаване на съгласието компетентните органи на всички засегнати държави членки, в които е подадено заявление съгласно параграф 1, приемат решение съгласно членове 43—45 и в съответствие с одобрения доклад за оценка и с кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, както са одобрени.

Раздел 4

Взаимно признаване на национални разрешения за търговия

Член 35

Обхват на процедурата по взаимно признаване на национални разрешения за търговия

Заявление за разрешение за търговия по процедурата по взаимно признаване на национално разрешение за търговия, издадено съгласно членове 43—45 и в съответствие с член 32, се подава до компетентните органи на другите държави членки по реда, установен в член 36.

Член 36

Процедура по взаимно признаване на национални разрешения за търговия

1. Заявление за взаимно признаване на разрешение за търговия, издадено съгласно членове 43—45 и в съответствие с член 32, в няколко държави членки за един и същ лекарствен продукт се подава до компетентния орган на държавата членка, издала разрешението за търговия („референтна държава членка за процедурата по взаимно признаване“), и до компетентните органи на засегнатите държави членки, в които заявителят иска да получи национално разрешение за търговия.

2. В заявлението се включва списък на държавите членки, засегнати от заявлението.

3. Компетентният орган на референтната държава членка за процедурата по взаимно признаване отхвърля заявление за взаимно признаване на разрешение за търговия за лекарствен продукт в срок от една година от издаването му, освен ако компетентният орган на държавата членка уведоми компетентния орган на референтната държава членка за процедурата по взаимно признаване за своя интерес към този лекарствен продукт.

4. ~~Заявителят~~***Компетентният орган на референтната държава членка за децентрализираната процедура информира Координационната група за децентрализираната процедура и процедурата за взаимно признаване за дадено заявление, която след това*** уведомява компетентните органи на всички държави членки ~~за своето заявление в момента на подаването му~~. Компетентният орган на държава членка може да поиска да встъпи в процедурата по основателни причини в интерес на общественото здраве и уведомява заявителя и компетентния орган на референтната държава членка за процедурата по взаимно признаване за своето искане в срок от 30 дни от датата на подаване на заявлението. Заявителят предоставя без неоправдано забавяне заявлението на компетентните органи на държавите членки, встъпили в процедурата. **[Изм. 152]**

5. По искане на компетентните органи на засегнатите държави членки притежателят на разрешението за търговия иска от компетентния орган на референтната държава членка за процедурата по взаимно признаване да актуализира доклада за оценка, изготвен за лекарствения продукт, засегнат от заявлението. В този случай референтната държава членка актуализира доклада за оценка в срок от 90 дни след валидирането на заявлението. Ако компетентните органи на засегнатите държави членки не отправят искане за актуализиране на доклада за оценка, референтната държава членка представя доклада за оценка в срок от 30 дни.

6. В срок от 60 дни от получаването на доклада за оценка компетентните органи на засегнатите държави членки одобряват доклада за оценка, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката и уведомяват за това компетентния орган на референтната държава членка.

7. Компетентният орган на референтната държава членка за процедурата по взаимно признаване регистрира съгласието на всички страни, приключва процедурата и уведомява заявителя за това. Докладът за оценка заедно с кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, одобрени от компетентния орган на референтната държава членка за процедурата по взаимно признаване, се изпращат на засегнатите държави членки и на заявителя.

8. В срок от 30 дни след потвърждаване на съгласието компетентните органи на всички засегнати държави членки, в които е подадено заявление съгласно параграф 1, приемат решение съгласно членове 43—45 и в съответствие с одобрения доклад за оценка и с кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, както са одобрени.

Раздел 5

Координиране на националните разрешения за търговия

Член 37

Координационна група за децентрализираната процедура и за процедурата по взаимно признаване

1. Създава се координационна група за децентрализираната процедура и за процедурата по взаимно признаване („координационна група“) за следните цели:

а) разглеждане на всякакви въпроси, свързани с национално разрешение за търговия с лекарствен продукт в две или повече държави членки в съответствие с процедурите, определени в раздели 3, 4 и 5 от настоящата глава и в член 95;

б) разглеждане на въпроси, свързани с фармакологичната бдителност по отношение на лекарствените продукти, обхванати от националните разрешения за търговия, в съответствие с членове 108, 110, 112, 116 и 121;

в) разглеждане на въпроси, свързани с промени в националните разрешения за търговия, в съответствие с член 93, параграф 1.

За изпълнението на своите задачи по фармакологична бдителност, предвидени в първа алинея, буква б), включително одобряването на системите за управление на риска и наблюдението на тяхната ефективност, координационната група разчита на научната оценка и препоръките на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, посочен в член 149 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

2. В координационната група участва по един представител ~~от всяка~~***а*** държава членка ***и един представител от пациентски организации, които се назначават***~~, който се назначава~~ за срок от три години, като ~~мандатът му~~***мандатите им*** може да се ~~подновява. Държавите членки~~***подновяват. Заместници*** могат да ~~назначат заместник за мандат~~***се назначават за срок*** от три години, който може да ~~се подновява~~***бъде подновен***. Членовете на координационната група могат да вземат необходимите организационни мерки, за да бъдат придружавани от експерти. **[Изм. 153]**

При изпълнението на своите задачи членовете на координационната група и експертите се осланят на научните и нормативните източници, с които разполагат компетентните органи на държавите членки. Компетентният орган на всяка държава членка следи за експертното равнище на извършените оценки и подпомага дейностите на назначените членове на координационната група и на експертите.

По отношение на прозрачността и независимостта на членовете на координационната група се прилага член 147 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

3. Агенцията осигурява секретариата на тази координационна група. Координационната група изготвя собствен процедурен правилник, който влиза в сила след положително становище на Комисията. Този правилник се оповестява публично.

4. Изпълнителният директор на Агенцията или негов представител и представители на Комисията имат право да присъстват на всички заседания на координационната група.

5. Членовете на координационната група гарантират, че е налице подходяща координация между задачите на групата и работата на компетентните органи на държавите членки, включително консултативните органи, ангажирани с разрешенията за търговия.

6. Освен ако в настоящата директива не е предвидено друго, представителите на държавите членки в координационната група полагат всички усилия да постигнат съгласие с консенсус относно действието, което трябва да се предприеме. Ако не е възможно да се постигне консенсус, приема се позицията на мнозинството от държавите членки, представени в координационната група.

7. Членовете на координационната група се задължават, дори след прекратяване на своите функции, да не разкриват информация, чието естество изисква запазването на професионална тайна.

Член 38

Различаващи се позиции на държавите членки в рамките на децентрализираната процедура или на процедурата по взаимно признаване

1. Ако в края на срока, определен в член 34, параграф 6 или в член 36, параграф 6, между държавите членки има разногласие относно издаването на разрешение за търговия на основание потенциален сериозен риск за общественото здраве, засегнатата държава членка, изразила несъгласие, представя подробно обяснение по спорните въпроси и излага причините за своята позиция пред референтната държава членка, пред другите засегнати държави членки и пред заявителя. Спорните въпроси се отнасят без неоправдано забавяне за разглеждане до координационната група.

2. Потенциалните сериозни рискове за общественото здраве се определят в насоки, които Комисията трябва да приеме.

3. Всички засегнати държави членки в координационната група, изразили несъгласие, полагат всички усилия, за да постигнат съгласие по действието, което трябва да се предприеме. Те предоставят на заявителя възможност да изрази своята гледна точка, устно или писмено. Ако до 60 дни след съобщаването на спорните въпроси държавите членки постигнат съгласие с консенсус, референтната държава членка регистрира съгласието, приключва процедурата и уведомява заявителя за това. Прилага се процедурата, предвидена в член 34, параграф 7 или в член 36, параграф 8.

4. Ако в рамките на 60-дневния срок, предвиден в параграф 3, не може да бъде постигнато споразумение с консенсус, позицията на мнозинството от държавите членки, представени в координационната група, се предава на Комисията, която прилага процедурата, предвидена в членове 41 и 42.

5. При обстоятелствата, посочени в параграф 4, държавите членки, които са одобрили доклада за оценка, кратката характеристика на продукта, етикета и листовката на референтната държава членка, могат по искане на заявителя да разрешат лекарствения продукт, без да изчакват резултата от процедурата, определена в член 41. В такъв случай издаденото национално разрешение за търговия не засяга резултата от тази процедура.

Член 39

Процедура по сезиране при различаващи се решения на държавите членки

Ако заявленията за национално разрешение за търговия са подадени в съответствие с член 6 и членове 9—14 за конкретен лекарствен продукт и ако държавите членки са приели различаващи се решения по отношение на националното разрешение за търговия, внасянето на промени в него, спирането на неговото действие или отмяната му или по отношение на кратката характеристика на продукта, компетентният орган на държавата членка, Комисията или притежателят на разрешението за търговия могат да отнесат въпроса до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба с цел прилагане на процедурата, предвидена в членове 41 и 42.

Член 40

Хармонизиране на кратката характеристика на продукта

1. С цел да се насърчи хармонизирането на националните разрешения за търговия за лекарствени продукти в целия Съюз, компетентните органи на държавите членки ежегодно изпращат на координационната група, посочена в член 37, списък на лекарствените продукти, за които трябва да се изготви хармонизирана кратка характеристика на продукта.

2. Координационната група изготвя списък на лекарствените продукти, за които трябва да се изготви хармонизирана кратка характеристика на продукта, като взема предвид предложенията на компетентните органи на всички държави членки, и изпраща този списък на Комисията.

3. Комисията или компетентният орган на държава членка, съгласувано с Агенцията и като взема предвид становищата на заинтересованите страни, може да отнесе въпроса относно хармонизирането на кратката характеристика на тези лекарствени продукти до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба с цел прилагане на процедурата, предвидена в членове 41 и 42.

Член 41

Научна оценка от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба в процедура по сезиране

1. В рамките на процедурата, установена в настоящия член, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба, посочен в член 148 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], разглежда съответния въпрос и изготвя мотивирано становище в срок от 60 дни от датата, на която въпросът е бил отнесен до него.

Въпреки това, в случаите, отнесени до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба в съответствие с членове 39, 40 и 95, този срок може да бъде удължен от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба с още 90 дни.

По предложение на своя председател Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба може да определи по-кратък срок.

2. За разглеждането на въпроса Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба определя един от своите членове за докладчик. Комитетът може също така да определя отделни експерти, които да го консултират по специфични въпроси. При определянето на експерти Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба определя техните задачи и указва срока за изпълнението им.

3. Преди да представи становището си, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба предоставя на заявителя или на притежателя на разрешението за търговия възможност да представи обяснения устно или писмено в указан от Комитета срок.

Становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба се придружава от кратка характеристика на продукта, етикета и листовката.

Ако е необходимо, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба може да поиска от всяко друго лице да предостави информация, свързана с отнесения до него въпрос, или да реши да проведе публично изслушване.

След консултация със засегнатите страни Агенцията изготвя процедурен правилник за организирането и провеждането на публични изслушвания в съответствие с член 163 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба може да спре сроковете, посочени в параграф 1, за да даде възможност на заявителя или на притежателя на разрешението за търговия да изготви обясненията.

4. Агенцията уведомява без неоправдано забавяне заявителя или притежателя на разрешението за търговия, когато в становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба се постановява, че:

а) заявлението не отговаря на критериите за издаване на разрешение за търговия;

б) предложената от заявителя или от притежателя на разрешението за търговия кратка характеристика на продукта съгласно член 62 трябва да се измени, или

в) разрешението за търговия трябва да се издаде при определени условия, които се считат за съществени за безопасността и ефективната употреба на лекарствения продукт, включително от гледна точка на фармакологичната бдителност;

г) действието на разрешението за търговия трябва да се спре, в условията на разрешението трябва да се внесат промени или то трябва да се отмени;

д) лекарственият продукт отговаря на условията, посочени в член 83, по отношение на лекарствените продукти, предназначени за задоволяване на неудовлетворена медицинска потребност.

В срок от 12 дни след получаване на становището заявителят или притежателят на разрешението за търговия може да уведоми Агенцията писмено за намерението си да поиска преразглеждане на становището. В такъв случай той представя на Агенцията подробни основания за искането си в срок от 60 дни след получаване на становището.

В срок от 60 дни след получаване на основанията за искането Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба преразглежда становището си в съответствие с член 12, параграф 2, трета алинея от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]. Мотивите за заключението на Комитета след преразглеждането се прилагат към доклада за оценка, посочен в член 12, параграф 2, трета алинея от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

5. Агенцията изпраща окончателното становище на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба до компетентните органи на държавите членки, до Комисията и до заявителя или притежателя на разрешението за търговия в срок от 12 дни след приемането му, заедно с доклад, в който се описва оценката на лекарствения продукт и се посочват мотивите за заключението на Комитета.

Ако становището е в полза на издаването или на запазването на разрешението за търговия за съответния лекарствен продукт, към окончателното становище се прилагат следните документи:

а) кратка характеристика на продукта, както е посочено в член 62;

б) подробна информация за всички условия, засягащи разрешението за търговия по смисъла на параграф 4, първа алинея, буква в);

в) подробности за евентуални препоръчителни условия или ограничения по отношение на безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт;

г) етикетът и листовката.

Член 42

Решение на Комисията

1. В срок от 12 дни от получаване на становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба Комисията представя на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба, посочен в член 214, параграф 1, проекторешение относно заявлението въз основа на изискванията, определени в настоящата директива.

В надлежно обосновани случаи Комисията може да върне становището на Агенцията за допълнително разглеждане.

Когато в проекторешението се предвижда издаването на разрешение за търговия, в него се включват документите, посочени в член 41, параграф 5, втора алинея, или препратка към тях.

Когато проекторешението се различава от становището на Агенцията, Комисията представя подробно обяснение на причините за различията.

Комисията изпраща ~~проекторешението~~***проекта на решението*** на компетентните органи на държавите членки и на заявителя или притежателя на разрешението за търговия ***и оповестява публично решението, включително обосновката***. **[Изм. 154]**

2. В срок от 12 дни след получаване на становището на Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба Комисията приема окончателно решение чрез актове за изпълнение.

Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграфи 2 и 3.

3. Когато държава членка повдигне важни нови въпроси от научно или техническо естество, които не са били разгледани в предоставеното от Агенцията становище, Комисията може да върне заявлението обратно на Агенцията за допълнително разглеждане. В такъв случай процедурите, предвидени в параграфи 1 и 2, започват да текат отново след получаване на отговора на Агенцията.

4. Решението по параграф 2 се адресира до всички държави членки и се препраща за информация до притежателя или заявителя на разрешението за търговия. Засегнатите държави членки и референтната държава членка приемат решение за издаване или отмяна на разрешението за търговия или променят неговите условия, ако е необходимо, така че да се съобразят с решението по параграф 2 в срок от 30 дни от нотифицирането му. В решението за издаване, спиране на действието, отмяна или промяна на разрешението за търговия държавите членки се позовават на решението, прието съгласно параграф 2. Те информират Агенцията за това.

5. Когато в обхвата на започнатата по член 95 процедура са включени лекарствени продукти, обхванати от централизирано разрешение за търговия съгласно член 95, параграф 2, трета алинея, Комисията при необходимост приема решения за промяна, спиране на действието или отмяна на разрешенията за търговия или отказва подновяването на съответните разрешения за търговия в съответствие с настоящия член.

Раздел 6

Резултати от разглеждането на заявление за национално разрешение за търговия

Член 43

Издаване на национално разрешение за търговия

1. Когато компетентен орган на държава членка издава национално разрешение за търговия, той информира заявителя на разрешението за търговия за кратката характеристика на продукта, листовката, етикета, както и за всички условия, определени в съответствие с членове 44 и 45, заедно с всички срокове за изпълнение на тези условия.

2. Компетентните органи на държавите членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че информацията, дадена в кратката характеристика на продукта, е в съответствие с тази, приета при издаването на националното разрешение за търговия или впоследствие.

3. Компетентните органи на държавите членки оповестяват публично без неоправдано забавяне националното разрешение за търговия, заедно с кратката характеристика на продукта, листовката, ***плана за управление на достъп до антимикробните средства и специалните изисквания за информация, посочени в член 17, параграф 1, букви а) и б),*** както и всички условия, определени в съответствие с членове ***17,*** 44 и 45, и всички задължения, наложени впоследствие в съответствие с член 87, заедно със сроковете за изпълнение на тези условия и задължения, за всеки лекарствен продукт, за който са издали разрешение. **[Изм. 155]**

4. Компетентният орган на държавата членка може да разгледа наличните допълнителни доказателства и да вземе решение въз основа на тях, независимо от данните, предоставени от притежателя на разрешението за търговия. Въз основа на това кратката характеристика на продукта се актуализира, ако допълнителните доказателства оказват влияние върху съотношението полза/риск на даден лекарствен продукт. ***Компетентният орган уведомява притежателя на разрешението за търговия за своето решение, включително обосновката за него, без ненужно забавяне.*** **[Изм. 156]**

5. Компетентните органи на държавите членки изготвят доклад за оценка и правят коментари по документацията относно резултатите от фармацевтичните и неклиничните тестове, клиничните изследвания, системата за управление на риска, оценката на риска за околната среда и системата за фармакологична бдителност на съответния лекарствен продукт.

6. Компетентните органи на държавите членки оповестяват публично без неоправдано забавяне доклада за оценка заедно с мотивите за становището си, след като заличат всяка информация от поверително търговско естество. Обосновката се представя отделно за всяко терапевтично показание, за което се подава заявление.

7. Оповестеният публично доклад за оценка, посочен в параграф 5, включва резюме, написано така, че да е разбираемо за широката общественост. Резюмето съдържа по-специално раздел, свързан с условията на употреба на лекарствения продукт.

Член 44

Национално разрешение за търговия при определени условия

1. Разрешение за търговия за лекарствен продукт може да бъде издадено при едно или повече от следните условия:

а) да се предприемат определени мерки за гарантиране на безопасната употреба на лекарствения продукт, които да бъдат включени в системата за управление на риска;

б) да се провеждат проучвания за безопасност след получаване на разрешение;

в) да се спазват задължения за регистриране или докладване на подозирани нежелани лекарствени реакции, които задължения са по-строги от посочените в глава IX;

г) всякакви други условия или ограничения по отношение на безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт;

д) наличие на адекватна система за фармакологична бдителност;

е) да се извършват проучвания за ефикасност след получаване на разрешение, когато бъдат установени опасения, свързани с някои аспекти на ефикасността на лекарствения продукт, които могат да бъдат отстранени само след като лекарственият продукт бъде пуснат на пазара;

ж) ***като се обърне специално внимание на новите активни вещества и терапевтични показания*** – задължение за обосноваване на клиничната полза след получаване на разрешение в случай на лекарствени продукти, за които***, при надлежно обосновани причини, посочени в доклада за оценка,*** съществува значителна несигурност по отношение на връзката на алтернативните крайни точки за ефикасност с очаквания здравен резултат, когато това е целесъобразно и от значение за съотношението полза/риск; **[Изм. 157]**

з) да се провеждат проучвания за оценка на риска за околната среда след получаване на разрешение и да се събират данни от наблюдение или информация относно употребата, когато е необходимо да бъдат допълнително проучени установени рискове или опасения за потенциални рискове за околната среда или за общественото здраве, включително антимикробната резистентност, след като лекарственият продукт бъде пуснат на пазара;

и) да се провеждат проучвания след получаване на разрешение за подобряване на безопасната и ефективна употреба на лекарствения продукт;

й) когато е целесъобразно, да се извършват специфични за лекарствения продукт проучвания за валидиране с цел да се заменят методите за контрол, при които се използват животни, с такива, при които не се използват животни.

Задължението за провеждане на проучвания за ефикасност след получаване на разрешение, посочено в първа алинея, буква е), се основава на делегираните актове, приети съгласно член 88.

2. Когато е необходимо, в разрешението за търговия се определят срокове за изпълнение на условията, посочени в параграф 1, първа алинея.

Член 45

Национално разрешение за търговия при извънредни обстоятелства

1. При извънредни обстоятелства, когато в заявление по член 6 за разрешение за търговия с лекарствен продукт или в заявление по член 92 за ново терапевтично показание към съществуващо разрешение за търговия, заявителят не е в състояние да представи изчерпателни данни за ефикасността и безопасността на лекарствения продукт при нормални условия на употреба, компетентният орган на държавата членка може, чрез дерогация от член 6, да издаде разрешение съгласно член 43 при спазване на специфични условия, когато са изпълнени следните изисквания:

а) заявителят е доказал в досието на заявлението, че съществуват обективни и проверими причини да не може да представи изчерпателни данни за ефикасността и безопасността на лекарствения продукт при нормални условия на употреба въз основа на едно от основанията, посочени в приложение II;

б) с изключение на данните, посочени в буква а), досието на заявлението е пълно и отговаря на всички изисквания на настоящата директива;

в) в решението на компетентните органи на държавите членки са включени специфични условия, по-специално за да се гарантира безопасността на лекарствения продукт, както и за да се гарантира, че притежателят на разрешението за търговия уведомява компетентните органи на държавите членки за всеки инцидент, свързан с употребата му, и при необходимост предприема подходящи действия.

2. Запазването на разрешеното ново терапевтично показание и валидността на националното разрешение за търговия са обвързани с новата оценка на условията, посочени в параграф 1, две години след датата, на която е разрешено новото терапевтично показание или е издадено разрешението за търговия, а впоследствие с основана на риска честота, която се определя от компетентните органи на държавата членка и се уточнява в разрешението за търговия.

Тази нова оценка се извършва въз основа на заявление от притежателя на разрешението за търговия за запазване на разрешеното ново терапевтично показание или за подновяване на разрешението за търговия при извънредни обстоятелства.

Член 46

Валидност и подновяване на разрешението за търговия

1. Без да се засяга параграф 4, разрешението за търговия с лекарствен продукт е валидно за неограничен срок.

Чрез дерогация от първа алинея национално разрешение за търговия, издадено в съответствие с член 45, параграф 1, е валидно за срок от пет години и подлежи на подновяване в съответствие с параграф 2.

Чрез дерогация от първа алинея при издаването на националното решение за търговия компетентен орган на държавата членка може да реши, по обективни и надлежно обосновани причини, свързани с безопасността на лекарствения продукт, да ограничи срока на валидност на националното разрешение за търговия до пет години.

2. Притежателят на разрешението за търговия може да подаде заявление за подновяване на национално разрешение за търговия, издадено съгласно параграф 1, втора или трета алинея. Такова заявление се подава най-малко девет месеца преди изтичането на срока на валидност на националното разрешение за търговия.

3. След като заявлението за подновяване бъде подадено в рамките на срока, предвиден в параграф 2, националното разрешение за търговия остава валидно, докато компетентният орган на държавата членка не приеме решение.

4. Компетентният орган на държавата членка може да поднови националното разрешение за търговия въз основа на повторна оценка на съотношението полза/риск. Веднъж подновено, разрешението за търговия е валидно за неограничен срок.

Член 47

Отказ за издаване на национално разрешение за търговия

1. Национално разрешение за търговия се отказва, ако след проверка на данните и документите, посочени в член 6, и при спазване на специфичните изисквания, определени в членове 9—14, се приеме, че:

а) съотношението полза/риск не се счита за благоприятно;

б) заявителят не е доказал по подходящ начин или в достатъчна степен качеството, безопасността или ефикасността на лекарствения продукт;

в) качественият и количественият състав не отговарят на заявените;

г) оценката на риска за околната среда е непълна или недостатъчно обоснована ***и причината за неизчерпателността на ОРОС не е надлежно обоснована или аргументирана*** от заявителя или установените в нея рискове не са разгледани в достатъчна степен от заявителя ***или от мерките за намаляване на риска, включени от заявителя, в съответствие с член 22, параграф 3***; **[Изм. 158]**

га) За лекарствени продукти, за които референтният лекарствен продукт е получил първото си разрешение за търговия преди 30 октомври 2005 г., издаването на национално разрешение за търговия може да бъде отказано, ако се приеме, че оценката на риска за околната среда е непълна или недостатъчно обоснована и тези лекарствени продукти могат да бъдат определени като потенциално вредни за околната среда. **[Изм. 159]**

д) етикетът и листовката, предложени от заявителя, не са в съответствие с глава VI.

2. Национално разрешение за търговия се отказва също така, ако някои данни или документи, представени в подкрепа на заявлението, не съответстват на член 6, параграфи 1—6 и членове 9—14.

3. Заявителят или притежателят на разрешението за търговия носи отговорност за точността на представените данни и докумени.

Раздел 7

Специфични изисквания за педиатрични лекарствени продукти

Член 48

Съответствие с плана за педиатрично изследване

1. Компетентният орган на държавата членка, за която е подадено заявление за разрешение за търговия или за промяна на разрешение за търговия съгласно разпоредбите на настоящата глава или на глава VIII, проверява дали то отговаря на изискванията, определени в член 6, параграф 5.

2. Когато заявлението е подадено в съответствие с процедурата, предвидена в настоящата глава, раздели 3 и 4, проверката на съответствието, включително, когато е целесъобразно, искането на становище от Агенцията в съответствие с параграф 3, буква б), се извършва от референтната държава членка.

3. От Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, посочен в член 148 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], може да бъде поискано да даде становището си дали изследванията, проведени от заявителя, са в съответствие с одобрения план за педиатрично изследване, определен в член 74 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], както следва:

а) от заявителя, преди да подаде заявление за разрешение за търговия или за промяна на разрешение за търговия;

б) от компетентния орган на държавата членка, когато валидира заявление за разрешение за търговия или за промяна на разрешение за търговия, към което не е приложено такова становище.

4. В случай на искане в съответствие с параграф 3, буква а) заявителят не подава заявлението си, докато Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба не представи своето становище, като копие от него се прилага към заявлението.

5. Държавите членки надлежно вземат предвид становището, изготвено в съответствие с параграф 3.

6. Ако по време на научната оценка на валидно заявление за разрешение за търговия или за промяна на разрешение за търговия компетентният орган на държавата членка заключи, че изследванията не са в съответствие с одобрения план за педиатрично изследване, лекарственият продукт не може да се ползва от предимствата и стимулите, предвидени в член 86.

Член 49

Данни, извлечени от план за педиатрично изследване

1. Когато разрешението за търговия или за промяна на разрешение за търговия се издава в съответствие с разпоредбите на настоящата глава или с разпоредбите на глава VIII:

а) резултатите от всички клинични изследвания, проведени в съответствие с одобрен план за педиатрично изследване, посочен в член 6, параграф 5, буква а), се включват в кратката характеристика на продукта и ако е целесъобразно, в листовката, или

б) всяко договорено освобождаване, посочено в член 6, параграф 5, букви б) и в), се отразява в кратката характеристика на продукта и ако е целесъобразно, в листовката на съответния лекарствен продукт.

2. Ако заявлението съответства на всички мерки, съдържащи се в одобрения план за педиатрично изследване, и ако кратката характеристика на продукта отразява резултатите от изследванията, проведени в съответствие с този одобрен план за педиатрично изследване, компетентният орган на държавата членка включва в разрешението за търговия становище, в което се посочва, че заявлението съответства на одобрения и завършен план за педиатрично изследване. ***Компетентният орган публично оповестява заключенията от оценката относно съответствието с одобрения и завършен план за педиатрично изследване.*** **[Изм. 160]**

3. Заявление за нови терапевтични показания, включително педиатрични показания, нови лекарствени форми, нови концентрации и нови пътища на въвеждане на лекарствени продукти, разрешени в съответствие с разпоредбите на настоящата глава или разпоредбите на глава VIII и защитени със сертификат за допълнителна закрила съгласно [Регламент (ЕО) № 469/2009 — СП, моля, заменете позоваването с новия инструмент, когато бъде приет] или с патент, който отговаря на условията за издаване на сертификат за допълнителна закрила, може да бъде подадено съгласно процедурата, предвидена в членове 41 и 42.

4. Процедурата, посочена в параграф 3, се ограничава до оценката на конкретния раздел от кратката характеристика на продукта, в който се внасят промени.

Глава IV

Начин на отпускане

Член 50

Начин на отпускане на лекарствените продукти

1. При издаването на разрешение за търговия и въз основа на критериите, посочени в член 51, компетентните органи определят лекарствения продукт според начина на отпускане, както следва:

а) лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание, или

б) лекарствен продукт, отпускан без лекарско предписание.

2. Компетентните органи могат да определят подкатегории на лекарствените продукти, които се отпускат по лекарско предписание. В такъв случай те определят следните начини на отпускане:

а) лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание, за многократно или за еднократно отпускане;

б) лекарствени продукти, отпускани по специално лекарско предписание;

в) лекарствени продукти, отпускани по „ограничено“ лекарско предписание с цел да бъдат употребявани единствено в определени специализирани области.

Член 51

Лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание

1. Лекарско предписание се изисква за лекарствени продукти, които:

а) дори при правилна употреба има вероятност да доведат до пряка или непряка опасност, ако се употребяват без лекарско наблюдение;

б) често и в много голяма степен се употребяват неправилно, в резултат на което има вероятност да представляват пряка или непряка опасност за човешкото здраве;

в) съдържат вещества или препарати, чиято активност или нежелани лекарствени реакции изискват по-задълбочено проучване;

г) обикновено се предписват от лекар, за да бъдат прилагани парентерално;

д) представляват ***антибиотик или друго*** антимикробно средство***, за което съществува установен риск от антимикробна резистентност***; или **[Изм. 161]**

е) съдържат активно вещество, ~~което е устойчиво, биоакумулиращо и токсично, или много устойчиво и много биоакумулиращо, или устойчиво, преносимо и токсично~~***адюванти или други съставки или съставни части, които са устойчиви, биоакумулиращи и токсични***, или много ~~устойчиво~~***устойчиви и много биоакумулиращи, или устойчиви, преносими и токсични, или много устойчиви*** и силно ~~преносимо, и за костопреносими, и за които~~ се изисква лекарско предписание с цел да се сведе до минимум рискът за околната среда, освен ако употребата на лекарствения продукт и безопасността на пациента не изискват друго. **[Изм. 162]**

1а. Комисията приема актове за изпълнение, за да добави допълнителни антимикробни продукти, за които се изисква лекарско предписание, когато Агенцията е установила риск от антимикробна резистентност. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2. **[Изм. 163]**

2. Държавите членки могат да определят допълнителни условия за предписването на антимикробни средства, да ограничават валидността на лекарските предписания и предписаните количества до необходимото за съответното лечение или терапия***, като разрешат употребата на предварително нарязани блистери,*** или да изискват специално лекарско предписание или ограничено предписание за определени антимикробни лекарствени продукти. **[Изм. 164]**

2а. Предписването на антибиотични продукти е предмет на следните условия:

а) ограничава се до сумата, необходима за съответното лечение или терапия;

б) предписват се само за ограничена продължителност, за да се покрие периодът на риска, когато се използват като профилактика;

в) в случай че не е извършен диагностичен тест се изисква обосновка. **[Изм. 165]**

2б. Винаги когато е възможно, държавите членки предвиждат отделно предписване и отпускане за съответното лечение или терапия. **[Изм. 166]**

3. Когато определят подкатегорията лекарствени продукти, които се отпускат по специално лекарско предписание, държавите членки вземат предвид следните фактори:

а) лекарственият продукт съдържа в неосвободено количество вещество, класифицирано като упойващо или психотропно вещество по смисъла на международните конвенции;

б) има вероятност при неправилна употреба лекарственият продукт да крие значителен риск от злоупотреба, да доведе до пристрастяване или да бъде неправилно употребяван за незаконни цели; или

в) лекарственият продукт съдържа вещество, което поради своята новост или поради свойствата си може, като предпазна мярка, да се счита за принадлежащо към групата вещества, посочени в буква а).

4. Когато определят подкатегорията лекарствени продукти, които се отпускат по ограничено предписание, държавите членки вземат предвид следните фактори:

а) лекарственият продукт поради своите фармацевтични характеристики или новост, или в интерес на общественото здраве, е запазен за лечение, което може да се прилага само в болнична среда;

б) лекарственият продукт се употребява за лечението на заболявания, които трябва да бъдат диагностицирани в болнична среда или в лечебни заведения със съответните диагностични възможности, въпреки че провеждането на лечението и проследяването може да се извършват навсякъде другаде;

в) лекарственият продукт е предназначен за амбулаторно лечение, но неговата употреба може да доведе до сериозни нежелани лекарствени реакции, поради което се налага той да бъде предписван от специалист и лечението да подлежи на специално наблюдение.

ва) риска от антимикробна резистентност, включително всякакви мерки за намаляване на риска от употребата на лекарствения продукт в това отношение. **[Изм. 167]**

5. Прилагането на параграфи 1, 3 и 4 може да бъде отменено от компетентен орган, който взема предвид следното:

а) максималната единична доза, максималната дневна доза, концентрацията, лекарствената форма, определени видове опаковка; или

~~б) други обстоятелства, свързани с употребата, които той е определил.~~ **[Изм. 168]**

6. Ако компетентният орган не разделя лекарствените продукти на подкатегории, както е посочено в член 50, параграф 2, той все пак взема предвид критериите, установени в параграфи 3 и 4, когато решава дали даден лекарствен продукт да се класифицира като лекарствен продукт, отпускан по лекарско предписание.

Член 52

Лекарствени продукти, отпускани без лекарско предписание

Лекарствените продукти, отпускани без лекарско предписание, са тези, които не отговарят на критериите, определени в член 51.

Член 53

Списък на лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание

Компетентните органи изготвят списък на лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание на тяхната територия, като определят, ако е необходимо, тяхната категория по начин на отпускане. Те обновяват този списък ежегодно.

Член 54

Промени в начина на отпускане

Когато на вниманието на компетентните органи бъдат представени нови данни, те ги разглеждат и съответно внасят промени в начина на отпускане на лекарствените продукти, като прилагат критериите, изброени в член 51.

Член 55

Защита на данните при промени в начина на отпускане

Когато въз основа на важни неклинични тестове или клинични изследвания се разрешава промяна в начина на отпускане на лекарствен продукт, в рамките на една година от разрешаването на първоначалната промяна компетентният орган няма да се позовава на резултатите от тези тестове или изследвания при разглеждането на заявление, подадено от друг заявител или притежател на разрешение за търговия, за промяна в начина на отпускане на същото вещество.

Глава V

Задължения и отговорност на притежателя на разрешението за търговия

Член 56

Общи задължения

1. Притежателят на разрешението за търговия отговаря за предоставянето на пазара на лекарствения продукт, обхванат от издаденото разрешение за търговия. Определянето на представител на притежателя на разрешението за търговия не освобождава притежателя от неговата юридическа отговорност.

2. Притежателят на разрешението за търговия с лекарствен продукт, пуснат на пазара в държава членка, уведомява компетентния орган на съответната държава членка за датата на действителното пускане на лекарствения продукт на пазара в тази държава членка, като взема предвид различните разрешени форми на представяне.

3. Притежателят на разрешението за търговия с лекарствен продукт, пуснат на пазара в държава членка, осигурява в рамките на своята отговорност подходящи и непрекъснати доставки на този лекарствен продукт за търговците на едро, аптеките и лицата, притежаващи разрешение да доставят лекарствени продукти, така че се задоволяват потребностите на пациентите във въпросната държава членка.

Разпоредбите за изпълнение на първа алинея следва освен това да бъдат обосновани от съображения за защита на общественото здраве и да са пропорционални спрямо целта на тази защита, в съответствие с разпоредбите на Договора, най-вече по отношение на свободното движение на стоки и конкуренцията.

4. На всички етапи от производството и търговията притежателят на разрешението за търговия гарантира, че изходните материали и съставките на лекарствените продукти, както и самите лекарствени продукти отговарят на изискванията на настоящата директива и когато е уместно, на [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004] и на други актове от правото на Съюза, и проверява дали тези изисквания са изпълнени.

5. При цялостна комбинация от лекарствен продукт и медицинско изделие и при комбинации от лекарствен продукт и продукт, различен от медицинско изделие, притежателят на разрешението за търговия носи отговорност за целия продукт, що се отнася до съответствието на лекарствения продукт с изискванията на настоящата директива и на [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

6. Притежателят на разрешението за търговия е установен в Съюза.

7. Когато притежателят на разрешението за търговия счита или има основание да счита, че лекарственият продукт, който предага на пазара, не е в съответствие с разрешението за търговия или с настоящата директива и с [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], той незабавно предприема необходимите корективни действия, за да приведе лекарствения продукт в съответствие, да го изтегли или да го изземе, според случая. Притежателят на разрешението за търговия незабавно уведомява за това компетентните органи и съответните търговци.

8. При поискване притежателят на разрешението за търговия предоставя на компетентни органи безплатни мостри в достатъчни количества, за да може да се извърши контрол на лекарствените продукти, които е пуснал на пазара.

9. При поискване притежателят на разрешението за търговия предоставя на компетентните органи всички данни, свързани с обема на продажбите на лекарствения продукт, както и всички данни, с които разполага, свързани с предписаните количества.

Член 57

Отговорност за докладване на публичната финансова подкрепа

1. Притежателят на разрешението за търговия декларира пред обществеността всяка пряка финансова подкрепа, получена от публичен орган ~~или от орган~~, финансиран с публични средства ***орган или филантропска или друга организация с нестопанска цел или фонд, независимо от това къде се намират, и всяка непряка финансова подкрепа, получена от публичен орган или финансиран с публични средства орган на Съюза и неговите държави членки*** във връзка с научноизследователските дейности и разработването на лекарствения продукт, обхванат от национално или централизирано разрешение за търговия, независимо от правния субект, получил подкрепата. **[Изм. 169]**

2. В срок от 30 дни след издаването на разрешението за търговия неговият притежател:

а) изготвя електронен доклад, в който се посочват:

i) размерът на получената финансова подкрепа и датата на получаването ѝ,

ii) ~~публичният орган или органът, финансиран с публични средства~~***субектът***, който е предоставил финансовата подкрепа, посочена в подточка i), **[Изм. 170]**

iii) правният субект, който е получил подкрепата, посочена в подточка i);

iiia) по целесъобразност, всеки независим правен субект, от който е получил лиценз във връзка с лекарствения продукт, или от който го е придобил на предишните етапи на разработване, както и на кой етап от процеса на научноизследователска и развойна дейност. Доколкото е възможно, титулярят на разрешението за търговия включва в доклада информация за финансирането, получено конкретно за съответния лекарствен продукт, както е посочено в параграф 1. **[Изм. 171]**

б) гарантира, че електронният доклад е точен и е одитиран от независим външен одитор;

в) оповестява електронния доклад публично чрез специална уебстраница;

г) изпраща електронната хипервръзка към тази уебстраница на компетентния орган на държавата членка или, когато е целесъобразно, на Агенцията.

3. За лекарствените продукти, разрешени съгласно настоящата директива, компетентният орган на държавата членка изпраща своевременно електронната хипервръзка на Агенцията.

4. Притежателят на разрешението за търговия текущо актуализира електронната хипервръзка и ако е необходимо, актуализира доклада ежегодно.

5. Държавите членки предприемат подходящи мерки, за да гарантират, че притежателят на разрешението за търговия, установен в тяхната държава, спазва разпоредбите на параграфи 1, 2 и 4.

6. Комисията ~~може да~~ приема актове за изпълнение, за да определи принципите и формàта на информацията, която трябва да се докладва съгласно параграф 2***, до [12 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива]***. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2. **[Изм. 172]**

6a. Агенцията предоставя на своя уебсайт хипервръзки към информацията, съобщена на Агенцията в съответствие с параграфи 2 и 3, посочени, когато е уместно, по лекарствени продукти и по държави членки. **[Изм. 173]**

Член 58

Проследимост на веществата, използвани в производството на лекарствени продукти

1. Когато е необходимо, притежателят на разрешението за търговия осигурява проследимостта на дадено активно вещество, изходен материал, помощно вещество или на всяко друго вещество, което е предназначено да присъства или се очаква да присъства в даден лекарствен продукт, на всички етапи от производството и разпространението.

2. Притежателят на разрешението за търговия разполага с възможности да установи всяко физическо или юридическо лице, от което му е доставено активно вещество, изходен материал, помощно вещество или всяко друго вещество, което е предназначено да присъства или се очаква да присъства в даден лекарствен продукт.

3. Притежателят на разрешението за търговия и неговите доставчици на активно вещество, изходен материал, помощно вещество или всяко друго вещество, използвано в производството на лекарствен продукт, разполагат със системи и процедури, които дават възможност информацията, посочена в параграф 2, да се предоставя при поискване на компетентните органи.

4. Притежателят на разрешението за търговия и неговите доставчици разполагат със системи и процедури за установяване на другите физически или юридически лица, на които са доставени продуктите, посочени в параграф 2. При поискване тази информация се предоставя на компетентните органи.

Член 58а

Задължение за подаване на заявление за ценообразуване и възстановяване на разходите във всички държави членки

1. По искане на държава членка, в която разрешението за търговия е валидно, притежателят на разрешението за търговия подава добросъвестно и в рамките на своята отговорност заявление за ценообразуване и възстановяване на разходите за лекарствения продукт и когато е възможно, води преговори. При положително решение за издаване на разрешение за търговия на лекарствен продукт в съответствие с Директива 89/105/ЕИО, се прилага задължението по член 56, параграф 3 от настоящата директива за осигуряването на подходяща и непрекъсната доставка, за да се отговори на потребностите на пациентите в съответната държава членка. Заявлението за ценообразуване и възстановяване на разходите за лекарствения продукт се подава не по-късно от 12 месеца от датата, на която държавата членка е отправила искането си, или в срок от 24 месеца от тази дата за следните субекти:

i) МСП;

ii) субекти, които не извършват икономическа дейност („субекти с нестопанска цел“); както и

iii) предприятия, които към момента на издаване на разрешението за търговия са получили не повече от пет централизирани разрешения за търговия за съответното предприятие или — в случай на предприятие, принадлежащо към група — за групата, от която то е част, от създаването на предприятието или на групата, което от двете е настъпило първо.

Сроковете, посочени в първа алинея от настоящия параграф, се удължават с шест месеца след уведомяването на компетентния орган от титуляря на разрешението за търговия. В такива случаи титулярят на разрешението за търговия посочва причините за забавянето. Притежателят на разрешението за търговия уведомява, че е изпълнил задълженията, посочени в първа алинея от настоящия параграф, чрез системата на ЕС за уведомяване за достъп до лекарствени продукти, предвидена в член 58б.

2. За целите на параграф 1 от настоящия член държавите членки отправя искането или уведомяват, че ще отправят искане на по-късна дата в срок от една година след издаването на разрешение за търговия. Това се нотифицира в системата на ЕС за уведомяване за достъп до лекарствени продукти, посочена в член 58б от настоящата директива, а уведомлението, че искането ще бъде отправено на по-късна дата, се придружава от обосновка. След като притежателят на разрешението за търговия подаде заявление за ценообразуване и възстановяване на разходите, се прилага Директива 89/105/ЕИО. Когато дадена държава членка не е спазила сроковете, определени в Директива 89/105/ЕИО, задължението на притежателя на разрешението за търговия, посочено в настоящия член, се счита за изпълнено в тази държава членка.

3. Чрез дерогация от параграф 1 притежателят на разрешението за търговия за определен лекарствен продукт сирак или за лекарствен продукт за модерна терапия може да избере вместо това да изпълнява задълженията, посочени в параграф 2, единствено в държавите членки, където е била установена съответната група пациенти.

4. След споразумение между държава членка и притежател на разрешение за търговия могат да се прилагат срокове, различни от посочените в параграфи 1 и 2. След отправяне на искане в съответствие с параграф 1 дадена държава членка може да избере да издаде освобождаване на конкретен продукт, след което задължението за подаване на заявление се счита за изпълнено във въпросната държава членка.

5. Комисията приема делегирани актове в съответствие с член 215 за допълване на настоящата директива чрез определяне на критерии за освобождаване на лекарствените продукти от задълженията, посочени в настоящия член, въз основа на естеството на лекарствения продукт или неговия пазар. Делегираните актове осигуряват яснота за разработчиците по отношение на прилагането на освобождавания и определят свързани с безпристрастността и прозрачността изисквания в решенията на актовете за изпълнение, посочени в настоящия член. След консултация с Агенцията Комисията приема чрез актове за изпълнение списък с лекарствени продукти, които да бъдат освободени от задълженията, посочени в настоящия член. Когато е уместно, включването на даден лекарствен продукт в този списък е съобразено с обстоятелства, свързани с регулаторните процедури и процедурите по възстановяване на разходите за определени лекарствени продукти, или с практическата невъзможност за прилагане на лекарствения продукт в повечето държави членки. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2.

6. Когато разрешението за търговия се прехвърля на друг правен субект преди края на периода, посочен в параграф 1, задълженията се прехвърлят на новия притежател на разрешението за търговия.

7. Чрез актове за изпълнение Комисията създава помирителен механизъм за улесняване на обсъжданията между заявителите и държавите членки за разрешаване на потенциални спорове, свързани с процеса на подаването на заявления за ценообразуване и възстановяване на разходите и във връзка със сроковете, указани в Директива 89/105/ЕИО. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2. В случай на продължаващо несъгласие между заявител и държава членка относно спазването на задълженията, посочени в настоящия член, на Комисията се предоставя правомощието да издаде правно обвързващо решение след становище на Агенцията.

8. Настоящия член не възпрепятства притежателя на разрешение за търговия да подаде заявление за ценообразуване и възстановяване на разходите и за пускане на определен лекарствен продукт на пазара на дадена държава членка, без държавата членка да е отправила искане съгласно параграф 1. **[Изм. 174]**

Член 58б

Система на ЕС за уведомяване за достъп до лекарствени продукти

1. Комисията създава и поддържа електронна система за нотифициране за спазването на задълженията, посочени в член 58а („Система на ЕС за уведомяване за достъп до лекарствени продукти“). Системата на ЕС за уведомяване за достъп до лекарствени продукти е оперативно съвместима с други съответни хранилища на данни за лекарствени продукти в целия Съюз.

2. Притежателят на разрешението за търговия използва системата на ЕС за уведомяване за достъп до лекарствени продукти, за да уведоли за спазването на задълженията, посочени в член 58а. В държавите членки, в които разрешението за търговия е валидно, националният компетентен орган използва системата на ЕС за уведомяване за достъп до лекарствени продукти, за да посочи, че притежателят на разрешението за търговия е изпълнил задълженията си, посочени в член 58а.

3. Най-късно до... [3 години от датата на влизане в сила на настоящата директива] Комисията приема делегирани актове, за да установи технически и организационни изисквания. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2.

4. Най-късно до... [5 години от датата на влизане в сила на настоящата директива], Комисията оценява осъществимостта на разширяването на системата на ЕС за уведомяване за достъп до лекарства, така че да обхване и други области на процеса на ценообразуване на лекарствените продукти, както е посочено в Директива 89/105/ЕИО, и ако е целесъобразно, приема актове за изпълнение за създаване на тази разширена система. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2 от настоящата директива. Анонимизираните данни, обобщени на равнището на държавите членки, от системата на ЕС за уведомяване за достъп до лекарствени продукти могат да бъдат публикувани за целите на докладването относно достъпа по член 86а. **[Изм. 175]**

Член 59

Пускане на пазара на продукти с педиатрични показания

Когато лекарствените продукти са разрешени с педиатрично показание след завършване на одобрен план за педиатрично изследване и тези лекарствени продукти вече са пуснати на пазара с други терапевтични показания, в срок от две години от датата, на която е разрешено педиатричното показание, притежателят на разрешението за търговия пуска лекарствения продукт на пазара на всички държави членки, в които той вече е пуснат на пазара, като взема предвид педиатричното му показание.

Тези крайни срокове се посочват в регистър, който се координира от Агенцията и е публично достъпен.

Член 60

Преустановяване на пускането на пазара на педиатрични лекарствени продукти

Ако даден лекарствен продукт е разрешен за педиатрично показание и притежателят на разрешението за търговия се е възползвал от предимства и стимули съгласно член 86 от настоящата директива или съгласно член 93 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], чиито срокове на защита са изтекли, и ако притежателят на разрешението за търговия възнамерява да преустанови пускането на лекарствения продукт на пазара, той прехвърля на трета страна разрешението за търговия или разрешава на трета страна, която е заявила намерението си да продължи да предлага въпросния лекарствен продукт на пазара, да използва фармацевтичната, неклиничната и клиничната документация, съдържаща се в досието на лекарствения продукт въз основа на член 14.

Притежателят на разрешението за търговия уведомява компетентните органи за намерението си да преустанови пускането на лекарствения продукт на пазара поне дванадесет месеца преди преустановяването. Компетентните органи оповестяват това публично.

Член 61

Отговорност на притежателя на разрешението за търговия

Разрешението за търговия не засяга гражданската и наказателната отговорност на неговия притежател.

Глава VI

Информация за продукта и етикет

Член 62

Кратка характеристика на продукта

1. Кратката характеристика на продукта съдържа данните, изброени в приложение V.

2. За разрешения за търговия съгласно членове 9 и 11 и за последващи промени в такива разрешения за търговия, ако едно или повече от терапевтичните показания, дозировките, лекарствените форми, начините на приложение или пътищата на въвеждане, или всяка друга употреба на лекарствения продукт все още са обхванати от патентно право или от сертификат за допълнителна закрила към момента на пускане на пазара на генеричния или биоподобния лекарствен продукт, заявителят на разрешение за генеричен или биоподобен лекарствен продукт може да поиска тази информация да не се включва в неговото разрешение за търговия.

3. В кратката характеристика на всички лекарствени продукти се включва стандартен текст, с който медицинските специалисти изрично се приканват да докладват всяка подозирана нежелана лекарствена реакция в съответствие с националната система за докладване, посочена в член 106, параграф 1. Дава се възможност за различни начини на докладване, включително по електронен път, в съответствие с член 106, параграф 1, втора алинея.

Член 63

Общи принципи относно листовката

1. Листовката е задължителна за лекарствените продукти.

2. Листовката се съставя и оформя така, че да е ясна и разбираема и да дава възможност на потребителите да предприемат подходящи действия, когато е необходимо с помощта на медицински специалисти.

3. Държавите членки могат да решат***, че за отделни лекарствени продукти, категории лекарствени продукти или за всички лекарствени продукти*** листовката ~~да бъде на разположение~~***се предоставя както*** на хартиен носител ~~или в~~***, така и по*** електронен ~~формат, или и двете~~***път или само по електронен път. Във втория случай решението се взема само след консултация с пациентите, лицата, полагащи грижи, и други съответни заинтересовани страни***. При липса на такива специфични правила в дадена държава членка в опаковката на лекарствения продукт се поставя листовка на лекарствения продукт на хартиен носител***, която се предоставя и в електронен формат***. Ако листовката е на разположение само в електронен формат, следва да бъде гарантирано правото на пациента да получи при поискване безплатно печатно копие на листовката и да се осигури информацията в цифров формат да е лесно достъпна за всички пациенти***, както и да е написана и оформена по ясен и разбираем начин***. **[Изм. 176]**

3а. Ако дадена държава членка е решила листовката да се предоставя само в електронен формат, пациентите трябва да бъдат уведомени за правото си да получат печатно копие. **[Изм. 177]**

3б. В случай че дадена държава членка реши листовката да бъде предоставена в електронен формат, в допълнение към този електронен формат може на доброволен принцип да се предоставя хартиена листовка от страна на притежателя на разрешението за търговия. **[Изм. 178]**

4. Чрез дерогация от параграфи 1 и 2 листовка не се изисква, когато информацията, изисквана съгласно членове 64 и 73, се предоставя направо върху външната опаковка или върху първичната опаковка.

4а. Чрез дерогация от параграф 3, когато лекарственият продукт е предназначен да бъде отпускан и прилаган от квалифициран здравен специалист, а не да бъде прилаган самостоятелно от пациента, листовката може да бъде предоставена само в електронен формат. **[Изм. 179]**

~~5. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да измени параграф 3, като въведе задължителна електронна версия на листовката. В делегирания акт се установява и правото на пациента да получи при поискване безплатно печатно копие на листовката. Делегирането на правомощия се прилага от [СП, моля, въведете датата = пет години, считано от 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива].~~ **[Изм. 180]**

6. ***Най-късно до... [12 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива]*** Комисията приема актове за изпълнение в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2, за установяване на общи стандарти за електронната версия на листовката, кратката характеристика на продукта и етикета, като взема предвид наличните технологии. **[Изм. 181]**

6а. Агенцията предоставя достъп до система за включване на електронната продуктова информация след консултация с държавите членки и съответните заинтересовани страни. Достъпът до системата се предоставя най-късно до [24 месеца от датата на влизането в сила на настоящата директива]. **[Изм. 182]**

7. ~~Когато~~***При достъп до*** листовката ~~се предоставя~~ в електронен формат~~,~~ се гарантира индивидуалното право на неприкосновеност на личния живот. Технологията, чрез която се осигурява достъп до информацията, ***гарантира защитата на личните данни в съответствие с Регламент (ЕС) 2016/679 и Директива 2002/58/ЕО и*** не допуска установяване на самоличността***, профилиране*** или проследяване на лицата и не се използва за търговски цели***, включително за рекламни или маркетингови дейности***. **[Изм. 183]**

Член 64

Съдържание на листовката

1. Листовката се изготвя в съответствие с кратката характеристика на продукта, посочена в член 62, параграф 1, и включва данните, изброени в приложение VI.

2. За всички лекарствени продукти се включва стандартен текст, с който пациентите изрично се приканват да докладват всяка подозирана нежелана лекарствена реакция на своя лекар, фармацевт, медицински специалист или пряко в националната система за докладване, посочена в член 106, параграф 1, като се уточняват различните налични начини на докладване (електронно докладване, пощенски адрес или друго) в съответствие с член 106, параграф 1, втора алинея.

3. ~~Листовката отразява резултатите от консултациите~~***След консултация*** с целеви групи пациенти ***и други заинтересовани страни Комисията приема насоки***, за да се гарантира, че ***листовката*** е четлива, ясна и лесна за ползване. **[Изм. 184]**

Член 65

Съдържание на данните върху етикета

1. Върху външната опаковка на лекарствените продукти или, когато няма външна опаковка, върху първичната опаковка, с изключение на опаковката, посочена в член 66, параграфи 2 и 3, се посочват данните върху етикета, изброени в приложение IV.

2. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215 за следното:

а) за изменение на списъка с данните върху етикета, установен в приложение IV с цел да се отчете научният прогрес или да се вземат предвид потребностите на пациента;

б) за допълнение на приложение IV, с което се установява съкратен списък на задължителните данни върху етикета, които се посочват върху външната опаковка на многоезични опаковки.

Член 66

Етикетиране на блистери или малки първични опаковки

1. Данните, определени в приложение IV, се посочват върху първични опаковки, различни от посочените в параграфи 2 и 3***, и по искане на националните компетентни органи позволяват еднократно отпускане на лекарствени продукти, по-специално в случай на недостиг или сериозен проблем с общественото здраве***. **[Изм. 185]**

2. Върху първичните опаковки, които са под формата на блистер и са поставени във външна опаковка, която отговаря на изискванията, установени в членове 65 и 73, се посочват най-малко следните данни:

а) наименованието на лекарствения продукт;

б) наименованието на притежателя на разрешението за търговия, който пуска продукта на пазара;

в) датата на изтичане на срока на годност;

г) партидният номер.

2а. Всяка единична доза от блистера включва следните данни:

а) наименованието на лекарствения продукт, последвано от концентрацията и фармацевтичната форма;

б) матричен код, в който е закодирана следната информация:

i) глобалният номер на търговска единица (GTIN);

ii) датата на изтичане на срока на годност;

iii) партидният номер. **[Изм. 186]**

3. Върху малките първични опаковъчни единици, при които не е възможно да се поместят данните, определени в членове 65 и 73, се посочват най-малко следните данни:

а) наименованието на лекарствения продукт и ако е необходимо, пътят на въвеждане;

б) начинът на приложение;

в) датата на изтичане на срока на годност;

г) партидният номер;

д) съдържанието като маса, обем или единици.

Член 67

Показатели за безопасност

1. Върху лекарствените продукти, отпускани по лекарско предписание, се нанасят показателите за безопасност, посочени в приложение IV, освен ако продуктите не са включени в списък в съответствие с процедурата, посочена в параграф 2, втора алинея, буква б).

Върху лекарствените продукти, отпускани без лекарско предписание, не се изисква да бъдат нанасяни показателите за безопасност, посочени в приложение IV, освен ако продуктите не са включени по изключение в списък в съответствие с процедурата, посочена в параграф 2, втора алинея, буква б)***, или когато притежателят на разрешението за търговия не реши да направи това доброволно***. **[Изм. 187]**

2. Комисията приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да допълни приложение IV, като установи подробни правила относно показателите за безопасност.

В делегираните актове се посочват:

а) характеристиките и техническите спецификации на уникалния идентификатор на показателите за безопасност, посочени в приложение IV, който дава възможност да се провери автентичността на лекарствените продукти и да се идентифицират отделните опаковки;

б) списъците, съдържащи лекарствените продукти или категории продукти, върху които, в случай на лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание, не се се нанасят показателите за безопасност, а в случай на лекарствени продукти, отпускани без лекарско предписание, се нанасят показателите за безопасност, посочени в приложение IV;

в) процедурите за уведомяване на Комисията съгласно параграф 4 и бърза система за оценка и вземане на решение във връзка с тези уведомления за целите на прилагането на буква б);

г) редът и условията за проверка на показателите за безопасност, посочени в приложение IV, от страна на производителите, търговците на едро, фармацевтите и лицата, притежаващи разрешение или имащи право да доставят лекарствени продукти на населението, и от страна на компетентните органи;

д) разпоредби относно създаването, управлението и достъпността на системата от хранилища, в които се съдържа информация относно показателите за безопасност, която дава възможност да се провери автентичността и да се идентифицират лекарствените продукти, както е предвидено в приложение IV.

Списъците, посочени във втора алинея, буква б), се съставят, като се взема предвид рискът от фалшифициране, свързан със съответните лекарствени продукти или категории лекарствени продукти. За тази цел се прилагат най-малко следните критерии:

а) цената и обемът на продажбите на лекарствения продукт;

б) броят и честотата на предишни случаи на фалшифицирани лекарствени продукти, регистрирани в рамките на Съюза и в трети държави, и промяна в броя и честотата на такива случаи до момента;

в) специфичните характеристики на съответните лекарствени продукти;

г) тежестта на заболяванията, за чието лечение са предвидени;

д) други потенциални рискове за общественото здраве.

Редът и условията, посочени във втора алинея, буква б), дават възможност да се провери автентичността на всяка доставена опаковка от лекарствените продукти, върху която са нанесени показателите за безопасност, посочени в приложение IV, и в тях се определя обхватът на проверката. При установяването на тези условия и ред се вземат предвид специфичните характеристики на веригите на доставките в държавите членки и необходимостта да се гарантира пропорционално въздействие на мерките за проверка върху определени участници във веригите на доставките.

За целите на втора алинея, буква д) разходите за системата от хранилища се поемат от притежателите на разрешения за производство на лекарствени продукти, върху които са нанесени показатели за безопасност.

3. При приемането на делегираните актове, посочени в параграф 2, Комисията надлежно взема предвид най-малко на следното:

а) защитата на личните данни, предвидена в правото на Съюза;

б) законните интереси да се защити информация от поверително търговско естество;

в) собствеността и поверителността на данните, получени чрез използването на показателите за безопасност; и

г) разходната ефективност на мерките.

4. Компетентните органи на държавите членки уведомяват Комисията за лекарствените продукти, отпускани без лекарско предписание, които според тях са изложени на риск от фалшифициране, и могат да информират Комисията за лекарствени продукти, за които считат, че не са изложени на риск от фалшифициране, в съответствие с критериите, посочени в параграф 2, втора алинея, буква б).

5. За целите на възстановяването на разходите или фармакологичната бдителност държавите членки могат да разширят обхвата на прилагане на уникалния идентификатор, посочен в приложение IV, и до всеки лекарствен продукт, който се отпуска по лекарско предписание или който подлежи на възстановяване на разходите.

6. За целите на възстановяването на разходите, фармакологичната бдителност, фармакоепидемиологията или удължаването на срока на защита на данните при пускането на пазара държавите членки могат да използват информацията, съдържаща се в системата от хранилища, посочена в параграф 2, втора алинея, буква д).

7. За целите на осигуряването на безопасността на пациентите държавите членки могат да разширят обхвата на прилагане на средството срещу подправяне, посочено в приложение IV, и до всеки друг лекарствен продукт.

7а. За целите на безопасността на пациентите държавите членки могат да решат лекарствените продукти, които се внасят или разпространяват паралелно, да бъдат преопаковани в нова външна опаковка. **[Изм. 188]**

Член 68

Етикетиране и листовка с инструкции за радионуклидите и радиофармацевтиците

1. В допълнение към правилата, установени в настоящата глава, външната картонена опаковка и съдът на лекарствените продукти, съдържащи радионуклиди, се етикетират в съответствие с разпоредбите относно безопасното транспортиране на радиоактивни материали, установени от Международната агенция за атомна енергия. Освен това етикетирането е съобразено с разпоредбите, посочени в параграфи 2 и 3.

2. Етикетът върху защитната опаковка съдържа данните, посочени в член 65. Освен това върху етикета на защитната опаковка се разясняват подробно кодовете, използвани върху флакона, и се посочват, когато е необходимо, количеството радиоактивност за доза или за флакон към посочено време и дата, както и броят на капсулите, или за течностите — количеството милилитри в съда.

3. Върху етикета на флакон се посочва следната информация:

а) наименованието или кодът на лекарствения продукт, включително названието или химичния символ на радионуклида;

б) идентификацията на партидата и датата на изтичане на срока на годност;

в) международният символ за радиоактивност;

г) наименованието и адресът на производителя;

д) количеството радиоактивност, както е определено в параграф 2.

4. Компетентният орган гарантира, че в опаковката на радиофармацевтиците, радионуклидните генератори, радионуклидните китове или радионуклидните прекурсори се поставя листовка с подробни инструкции. Текстът на тази листовка се изготвя в съответствие с член 64, параграф 1. Освен това листовката съдържа всички предпазни мерки, които трябва да се вземат от ползвателя и от пациента по време на приготвянето и прилагането на лекарствения продукт, както и специални предпазни мерки относно изхвърлянето на опаковката и неизползваното ѝ съдържание.

Член 69

Специални изисквания за информация за антимикробните средства

1. Притежателят на разрешението за търговия осигурява наличието на образователни материали, чрез които може да се осигури информация за употребата на антимикробното средство, за медицинските специалисти~~, включително чрез медицински търговски представители, както е посочено в член 175, параграф 1, буква в),~~ относно подходящото използване на инструменти за диагностика, изпитвания или други диагностични подходи, свързани с патогените, резистентни към антимикробни средства. ***Всеки информационен материал е съвместим с кратката характеристика на продукта.*** **[Изм. 189]**

2. Притежателят на разрешението за търговия включва в опаковката на антимикробните средства документ, който съдържа специфична информация за съответния лекарствен продукт и се предоставя на пациента в допълнение към листовката на продукта („фиш за по-добра осведоменост“), с информация относно антимикробната резистентност и подходящата употреба и изхвърляне на антимикробното средство.

Държавите членки ~~могат да решат~~***гарантират, че*** фишът за по-добра осведоменост ~~да~~ се предоставя на разположение на хартиен носител или ***едновременно на хартиен носител и*** в електронен формат~~, или и двете. При липса на такива специфични правила в дадена държава членка~~ в опаковката на антимикробно средство ~~се поставя фиш за по-добра осведоменост на хартиен носител~~. **[Изм. 190]**

3. Текстът на фиша за по-добра осведоменост е в съответствие с приложение VI.

Държавите членки въвеждат подходящи системи за обезвреждане за антимикробните средства в общността и информират обществеността относно правилните методи за обезвреждане на антимикробни средства. **[Изм. 191]**

3а. Комисията може да приема актове за изпълнение за определяне на допълнителни стандарти за информационната карта след консултация с Агенцията. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2. **[Изм. 192]**

Член 70

Четливост

Листовката и данните върху етикета, посочени в настоящата глава, са четливи, ясно разбираеми и незаличими.

Член 71

Достъпност за хора с увреждания

Наименованието на лекарствения продукт се изписва на опаковката и с брайлова азбука. Притежателят на разрешението за търговия гарантира, че при поискване от пациентски организации листовката, посочена в член 63, се предоставя на разположение във формати, подходящи за лица с увреждания, включително незрящи и слабовиждащи лица.

Член 72

Изисквания на държавите членки по отношение на етикета

1. Независимо от разпоредбите на член 77 държавите членки могат да изискват употребата на определени форми на етикетиране на лекарствените продукти, които дават възможност да се установи:

а) цената на лекарствения продукт;

б) условията за възстановяване на разходите от организациите за социална сигурност;

в) правният режим за доставянето му на пациента в съответствие с глава IV;

г) автентичността и идентификацията в съответствие с член 67, параграф 5.

2. За лекарствени продукти, за които е издадено централизирано разрешение за търговия, както е посочено в член 5, при прилагането на настоящия член държавите членки спазват подробните насоки, посочени в член 77.

Член 73

Символи и пиктограми

Външната ***опаковка, първичната*** опаковка и листовката могат да включват символи или пиктограми, предназначени да се изясни определена информация, посочена в член 64, параграф 1 ~~и в член 65~~***, членове 65 и 69***, както и друга информация, съвместима с кратката характеристика на продукта, която е полезна за пациента, като се изключват всякакви елементи от рекламно естество. **[Изм. 193]**

Член 74

Изисквания по отношение на езиците

1. Данните върху етикета, изброени в членове 64 и 65, се изписват на официален език или на официалните езици на държавата членка, в която лекарственият продукт се пуска на пазара, както са определени от нея за целите на настоящата директива.

2. Параграф 1 не възпрепятства изписването на тези данни на няколко езика, при условие че на всички използвани езици се изписват едни и същи данни.

3. Листовката трябва да бъде ясна и четлива, на официален език или на официалните езици на държавата членка, в която лекарственият продукт се пуска на пазара, както са определени от нея за целите на настоящата директива.

4. Компетентните органи на държавата членка могат също така да предоставят пълно или частично освобождаване от задължението етикетът и листовката да бъдат на официален език или на официалните езици на държавата членка, в която лекарственият продукт се пуска на пазара, както са определени от нея за целите на настоящата директива. ***Когато компетентен орган предостави цялостно или частично освобождаване от езиковите изисквания, които се прилагат за етикета или листовка, се гарантира правото на пациентите да получат при поискване безплатно печатно копие на официалния език или на официалните езици на държавата членка***. **[Изм. 194]**

При многоезични опаковки държавите членки могат да разрешат върху етикета и в листовката да се ползва официален език на Съюза, който е общоразбираем в държавите членки, на чийто пазар се предлага многоезичната опаковка.

Член 75

Освобождаване, предоставяно от държавите членки, от изискванията по отношение на етикета и листовката

При спазване на мерките, които считат за необходими за опазване на общественото здраве, компетентните органи на държавите членки могат да предоставят освобождаване от задължението да се посочват върху етикета и в листовката данните, изисквани по членове 64 и 65, в следните случаи:

а) когато лекарственият продукт не е предназначен да бъде доставян пряко на пациента;

б) когато има проблеми по отношение на наличността на лекарствения продукт;

в) когато пространството е ограничено поради размера на опаковката или на листовката или в случай на многоезични опаковки или листовки;

г) в контекста на извънредна ситуация в областта на общественото здраве;

д) за улесняване на достъпа до лекарствени продукти в държавите членки.

Член 76

Одобряване на информацията върху етикета и в листовката

1. Когато се иска разрешение за търговия, на органите, компетентни да разрешават търговията, се представят един или повече макета на външната опаковка и на първичната опаковка на лекарствения продукт, заедно с проекта на листовката. На компетентния орган се представят също така резултатите от оценяването, извършвано в сътрудничество с целевите групи пациенти.

2. Компетентният орган отказва разрешение за търговия, ако етикетът или листовката не отговарят на разпоредбите на настоящата глава или ако не съответстват на данните, изброени в кратката характеристика на продукта.

3. Всички предлагани промени в етикета или листовката, обхванати в настоящата глава, които не са свързани с кратката характеристика на продукта, се представят на компетентните органи. Ако компетентните органи не възразят срещу предложената промяна в срок от 90 дни от внасяне на искането, заявителят може да въведе промяната.

4. Фактът, че компетентният орган не отказва разрешение за търговия съгласно параграф 2 или промяна в етикета или листовката съгласно параграф 3, не променя общата правна отговорност на производителя и на притежателя на разрешението за търговия.

Член 77

Насоки относно данните върху етикета

След консултация с държавите членки и засегнатите страни Комисията изготвя и публикува подробни насоки, които се отнасят по-специално до следното:

а) формулировката на определени специални предупреждения за определени категории лекарствени продукти;

аа) формулировката относно разумното използване и безопасното обезвреждане на антимикробните средства; **[Изм. 195]**

б) необходимостта от специфична информация за лекарствени продукти, отпускани без лекарско предписание;

в) четливостта на данните върху етикета и в листовката;

г) методите за идентификация и установяване на автентичността на лекарствените продукти;

д) списъка на помощните вещества, които трябва да бъдат посочени върху етикета на лекарствените продукти, и начина, по който тези помощни вещества трябва да бъдат обозначени;

е) хармонизирани разпоредби за прилагане на член 72.

Член 78

Пускане на пазара на етикетирани лекарствени продукти

Държавите членки не могат да забраняват или да възпрепятстват пускането на пазара на лекарствени продукти на тяхна територия на основания, свързани с етикета или листовката, когато те отговарят на изискванията на настоящата глава.

Член 79

Неспазване на изискванията по отношение на етикета и листовката

Когато разпоредбите на настоящата глава не се спазват и известието, връчено на съответния притежател на разрешението за употреба, остане без последствия, компетентните органи на държавите членки могат да спрат действието на разрешението за търговия, докато етикетът и листовката на въпросния лекарствен продукт не бъдат приведени в съответствие с изискванията на настоящата глава.

Глава VII

Регулаторна защита, неудовлетворени медицински потребности и предимства за педиатричните лекарствени продукти

Член 80

Регулаторни данни и пазарна защита

1. Данните, посочени в приложение I, първоначално подадени с цел получаване на разрешение за търговия, не се посочват от друг заявител за последващо разрешение за търговия до изтичане на срока, определен в съответствие с член 81 („срок на регулаторна защита на данните“).

2. Лекарствен продукт, засегнат от последващо разрешение за търговия по параграф 1, не се пуска на пазара в продължение на две години след изтичането на съответните срокове на регулаторна защита на данните, посочени в член 81.

2а. Посоченият в параграф 2 от настоящия член срок се удължава с допълнителен период от една година, когато по време на срока на защита на данните, посочен в член 81, притежателят на разрешението за търговия получи разрешение за допълнително терапевтично показание, при условие, че е представил доказателства и подкрепящи данни за значителна клинична полза в сравнение със съществуващите терапии. Това удължаване може да се предоставя само еднократно. **[Изм. 196]**

3. Чрез дерогация от параграф 1 съответният притежател на разрешението за търговия може да предостави на заявителя на друго разрешение за търговия писмо за достъп до неговите данни, представени съгласно приложение I, както е посочено в член 14.

4. Чрез дерогация от параграфи 1 и 2, когато ~~съответен~~***относим*** орган ***на държава членка*** в Съюза е предоставил принудителен лиценз на дадена страна ~~с цел преодоляване на извънредна ситуация в областта на обществено здраве~~***съгласно условията, определени в правото на Съюза и в съответствие с международните споразумения***, защитата на данните и пазарната защита се ~~спира~~***спират*** по отношение на тази страна, доколкото това се изисква от принудителния лиценз и за неговия срок на действие ***в държавата членка/държавите членки, където е бил предоставен принудителният лиценз***. **[Изм. 197]**

4а. Притежателят на разрешението за търговия за лекарствения продукт, за който е издаден принудителен лиценз, се уведомява незабавно за решението. **[Изм. 198]**

5. Срокът на защита на данните, определен в параграф 1, се прилага и в държавите членки, в които лекарственият продукт не е разрешен или вече не е разрешен.

Член 81

Срокове на регулаторна защита на данните

1. Срокът на регулаторна защита на данните е ~~шест~~***седем*** години ***и шест месеца*** от датата, на която е издадено разрешението за търговия за този лекарствен продукт в съответствие с член 6, параграф 2. За разрешения за търговия, които спадат към едно и също общо разрешение за търговия, срокът за защита на данните започва да тече от датата, на която първоначалното разрешение за търговия е издадено в Съюза. **[Изм. 199]**

2. След научна оценка от съответния компетентен орган срокът на защита на данните, посочен в параграф 1, се удължава:

~~а) с 24 месеца, ако притежателят на разрешението за търговия докаже, че условията, посочени в член 82, параграф 1, са изпълнени в рамките на две години от датата на издаване на разрешението за търговия или в рамките на три години от тази дата за следните субекти:~~

~~i) МСП по смисъла на Препоръка 2003/361/ЕО на Комисията,~~

~~ii) субекти, които не извършват икономическа дейност („субекти с нестопанска цел“), и~~

~~iii) предприятия, които към момента на издаване на разрешение за търговия са получили не повече от пет централизирани разрешения за търговия за съответното предприятие или — в случай на предприятие, принадлежащо към група — за групата, от която то е част, от създаването на предприятието или на групата, в зависимост от това кое от двете се е състояло по-рано;~~ **[Изм. 200]**

б) с ~~шест~~***дванадесет*** месеца, ако заявителят за разрешение за търговия докаже към момента на първоначалното заявление за разрешение за търговия, че лекарственият продукт е предназначен за задоволяване на неудовлетворена медицинска потребност, както е посочено в член 83; **[Изм. 201]**

в) с шест месеца за лекарствени продукти, съдържащи ново активно вещество, когато в клиничните изпитвания в подкрепа на първоначалното заявление за разрешение за търговия се използва подходящ и основан на факти продукт за сравнение в съответствие с научните консултации, предоставени от Агенцията;

ва) с шест месеца, когато притежателят на разрешение за търговия докаже, че значителен дял от научноизследователската и развойната дейност, включително предклинична и клинична, свързана с лекарствения продукт, е извършена в рамките на Съюза и поне частично в сътрудничество с публични субекти, включително университетски болнични институти, центрове за високи постижения или биоклъстери, разположени в Съюза. **[Изм. 202]**

~~г) с 12 месеца, когато по време на срока на защита на данните притежателят на разрешението за търговия получи разрешение за допълнително терапевтично показание, по отношение на което е представил доказателства и подкрепящи данни за значителна клинична полза в сравнение със съществуващите терапии.~~ **[Изм. 203]**

В случай на разрешение за търговия при определени условия, предоставено в съответствие с член 19 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], удължаването, посочено в първа алинея, буква б), се прилага само ако в рамките на четири години от издаването на разрешението за търговия при определени условия лекарственият продукт е получил разрешение за търговия в съответствие с член 19, параграф 7 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

~~Удължаването, посочено в първа алинея, буква г), може да бъде предоставено само веднъж.~~ **[Изм. 204]**

Най-късно до... [12 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива] Комисията приема делегирани актове в съответствие с член 215 за допълване на настоящата директива чрез определяне на процедурните аспекти и критерии във връзка с първа алинея, точка ва) от настоящия параграф. **[Изм. 205]**

3. Агенцията определя научните насоки, посочени в параграф 2, буква в), по отношение на критериите за предлагане на продукт за сравнение при клинично изпитване, като взема предвид резултатите от консултациите с Комисията и с органите или структурите, участващи в механизма за консултации, посочен в член 162 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

3а. Регулаторната защита, посочена в параграфи 1 и 2, не надвишава осем години и шест месеца. **[Изм. 206]**

~~*Член 82*~~

~~Удължаване на срока на защита на данните за лекарствени продукти, доставяни в държавите членки~~

~~1. Удължаването на срока на защита на данните, посочено в член 81, параграф 2, първа алинея, буква а), се предоставя по отношение на лекарствени продукти само ако те се пускат и доставят непрекъснато във веригата на доставките в достатъчно количество и във формите на представяне, необходими за покриване на потребностите на пациентите в държавите членки, в които е валидно разрешението за търговия.~~

~~Удължаването, посочено в първа алинея, се прилага за лекарствени продукти, за които е издадено централизирано разрешение за търговия, както е посочено в член 5, или за които е издадено национално разрешение за търговия по децентрализираната процедура, както е посочено в глава III, раздел 3.~~

~~2. За да получи удължаването, посочено в член 81, параграф 2, първа алинея, буква а), притежателят на разрешението за търговия подава заявление за промяна на съответното разрешение за търговия.~~

~~Заявлението за промяна се подава между 34 и 36 месеца след датата, на която е издадено първоначалното разрешение за търговия, или за субектите, посочени в член 81, параграф 2, първа алинея, буква а), между 46 и 48 месеца след тази дата.~~

~~Заявлението за промяна съдържа документация от държавите членки, в които е валидно разрешението за търговия. С тази документация държавите членки:~~

~~а) потвърждават, че условията, посочени в параграф 1, са изпълнени на тяхната територия; или~~

~~б) отменят условията, посочени в параграф 1, на своята територия за целите на удължаването.~~

~~Положителните решения, приети в съответствие с членове 2 и 6 от Директива 89/105/ЕИО ([48]) на Съвета, се считат за равностойни на потвърждението, посочено в трета алинея, буква а).~~

~~3. За да получи документацията, посочена в параграф 2, трета алинея, притежателят на разрешението за търговия отправя искане до съответната държава членка. В срок от 60 дни от искането на притежателя на разрешението за търговия държавата членка издава потвърждение за съответствие или мотивирано становище за несъответствие, или като алтернатива предоставя декларация за липса на възражения за удължаване на срока на регулаторна защита на данните съгласно настоящия член.~~

~~4. Ако държавата членка не отговори на заявлението на притежателя на разрешението за търговия в рамките на срока, посочен в параграф 3, се счита, че е предоставена декларация за липса на възражения.~~

~~За лекарствени продукти, за които е издадено централизирано разрешение за търговия, Комисията променя разрешението за търговия съгласно член 47 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], за да удължи срока на защита на данните. За лекарствени продукти, за които е издадено разрешение за търговия по децентрализираната процедура, компетентните органи на държавите членки променят разрешението за търговия съгласно член 92, за да удължат срока на защита на данните.~~

([48]) ~~Директива 89/105/ЕИО на Съвета от 21 декември 1988 г. относно прозрачността на мерките, регулиращи цените на лекарствени продукти за употреба от човека, и включването им в обхвата на националните системи за здравно осигуряване (ОВ L 40, 11.2.1989 г., стр. 8).~~

~~5. Представителите на държавите членки могат да поискат от Комисията да обсъди въпроси, свързани с практическото прилагане на настоящия член, в рамките на комитета, създаден с Решение 75/320/ЕИО ([49]) на Съвета („Фармацевтичния комитет“). Комисията може да покани органите, отговарящи за оценката на здравните технологии, посочени в Регламент (ЕС) 2021/2282, или националните органи, отговарящи за ценообразуването и възстановяването на разходите, ако е необходимо, да участват в разискванията на Фармацевтичния комитет.~~

~~6. Въз основа на опита на държавите членки и на съответните заинтересовани страни Комисията може да приеме мерки за изпълнение във връзка с процедурните аспекти, очертани в настоящия член, и отнасящи се до условията, посочени в параграф 1. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата, посочена в член 214, параграф 2.~~ **[Изм. 207]**

Член 83

Лекарствени продукти, предназначени за задоволяване на неудовлетворена медицинска потребност

1. Счита се, че даден лекарствен продукт е предназначен за задоволяване на неудовлетворена медицинска потребност, ако поне едно от терапевтичните му показания е свързано с животозастрашаващо или тежко инвалидизиращо заболяване и ако са изпълнени следните условия:

а) в Съюза няма разрешен лекарствен продукт за такова заболяване или заболеваемостта или смъртността остават високи, въпреки че в Съюза са налице разрешени лекарствени продукти за това заболяване;

б) употребата на лекарствения продукт води до значимо намаляване на заболеваемостта или смъртността от това заболяване при съответната група пациенти.

2. Обозначените лекарствени продукти сираци, посочени в член 67 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], се считат за предназначени за задоволяване на неудовлетворена медицинска потребност.

3. Когато Агенцията приема научни насоки за прилагането на настоящия член, тя се консултира с Комисията и с органите или структурите ***и заинтересованите страни***, посочени ***съответно*** в член 162***, параграфи 1 и 2*** от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]. **[Изм. 208]**

Член 84

Защита на данните за лекарствени продукти с ново терапевтично показание

1. Срок на регулаторна защита на данните от четири години се предоставя за лекарствен продукт по отношение на ново терапевтично показание, което преди това не е било разрешено в Съюза, при условие че:

а) са проведени достатъчно неклинични или клинични изследвания във връзка с терапевтичното показание, които показват, че то носи значителна клинична полза, и

б) лекарственият продукт е разрешен в съответствие с членове 9—12 и преди това не се е ползвал със защита на данните или са изминали 25 години от издаването на първоначалното разрешение за търговия за този лекарствен продукт.

2. Срокът на защита на данните, посочен в параграф 1, може да бъде предоставен само веднъж за даден лекарствен продукт.

3. По време на срока на защита на данните, посочен в параграф 1, в разрешението за търговия се посочва, че лекарственият продукт е съществуващ лекарствен продукт, разрешен в Съюза, за който е разрешено допълнително терапевтично показание.

([49]) ~~Решение на Съвета от 20 май 1975 г. за създаване на Фармацевтичен комитет (ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 23).~~

Член 85

Изключения от закрилата на правата върху интелектуалната собственост

Патентните права или сертификатите за допълнителна закрила съгласно [Регламент (ЕО) № 469/2009 — СП, моля, заменете позоваването с новия инструмент, когато бъде приет] не се считат за нарушени, когато ~~референтен лекарствен продукт се използва за целите на~~***необходимите изследвания, изпитвания и други дейности се извършват с цел***: **[Изм. 209]**

~~а) изследвания, изпитвания и други дейности, извършвани за генериране на данни за дадено заявление, във връзка със:~~ **[Изм. 210]**

i) ***получаване на*** разрешение за търговия ~~с генерични, биоподобни, хибридни или биохибридни лекарствени продукти и за последващи~~***и по-нататъшни*** промени ~~в него,~~***;*** **[Изм. 211]**

ii) ***провеждане на*** оценка на здравните технологии съгласно определението в Регламент (ЕС) 2021/2282***;;*** **[Изм. 212]**

iii) ***получаване на одобрение за*** ценообразуване и възстановяване на разходите; ***както и*** **[Изм. 213]**

iiia) последващите практически изисквания, свързани с тези дейности. **[Изм. 214]**

Дейностите, извършвани единствено за целите, посочени в ~~буква а)~~***първия параграф***, ~~могат да~~ обхващат ***по целесъобразност*** подаването на заявление за разрешение за търговия и предлагането, производството, продажбата, доставката, съхранението, вноса, употребата и закупуването на патентовани лекарствени продукти или процеси, включително от доставчици трети страни и доставчици на услуги. **[Изм. 215]**

Това изключение не обхваща пускането на пазара на лекарствени продукти, получени в резултат на такива дейности.

Член 85а

Неналесване на правата върху интелектуалната собственост

1. Държавите членки разглеждат процедурите и решенията, посочени в член 85, като регулаторни или административни процедури, които като такива са независими от прилагането на правата върху интелектуалната собственост.

2. Защитата на правата върху интелектуалната собственост не съставлява валидно основание за отказ, спиране на действието, забавяне, оттегляне или отмяна на решенията, посочени в член 85.

3. Параграфи 1 и 2 се прилагат, без да се засяга законодателството на Съюза и на държавите членки, свързано със защитата на интелектуалната собственост. **[Изм. 216]**

Член 86

Предимства за педиатричните лекарствени продукти

1. Когато заявление за разрешение за търговия включва резултатите от всички изследвания, проведени в съответствие с одобрен план за педиатрично изследване, притежателят на патента или на сертификата за допълнителна закрила има право на шестмесечно удължаване на срока, посочен в член 13, параграфи 1 и 2 от [Регламент (ЕО) № 469/2009 — СП, моля, заменете позоваването с новия инструмент, когато бъде приет].

Първата алинея се прилага също така, когато завършването на одобрения план за педиатрично изследване не доведе до издаване на разрешение за педиатрично показание, но резултатите от проведените изследвания са отразени в кратката характеристика на продукта и ако е целесъобразно, в листовката на съответния лекарствен продукт.

2. За целите на прилагането на параграф 1 в разрешението за търговия се включва становището, посочено в член 49, параграф 2 от настоящата директива или в член 90, параграф 2 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

3. Когато се използват процедурите, установени в глава III, раздели 3 и 4, шестмесечното удължаване на срока, посочен в параграф 1, се предоставя само ако продуктът е разрешен във всички държави членки.

4. В случай на заявление за нови терапевтични показания, включително педиатрични показания, нови лекарствени форми, нови концентрации и нови пътища на въвеждане на разрешени лекарствени продукти, които са защитени със сертификат за допълнителна закрила съгласно [Регламент (ЕО) № 469/2009 — СП, моля, заменете позоваването с новия инструмент, когато бъде приет] или с патент, отговарящ на условията за издаване на сертификат за допълнителна закрила, въз основа на който се разрешава ново педиатрично показание, параграфи 1, 2 и 3 не се прилагат, ако заявителят поиска и получи едногодишно удължаване на срока на пазарна защита за съответния лекарствен продукт на основание, че това ново педиатрично показание носи значителна клинична полза в сравнение със съществуващите терапии, в съответствие с член 81, параграф 2, първа алинея, буква г).

Член 86а

Докладване относно достъпа до лекарствени продукти

Комисията, в сътрудничество с държавите членки, разработва показатели за измерване на достъпа до лекарствени продукти в рамките на Съюза. Тези показатели са основани на доказателства, измерими и редовно преразглеждани, за да отразяват променящата се здравна среда в Съюза.

Комисията публикува доклад за оценка на достъпа до лекарствени продукти и пречките пред подобряването на този достъп във всяка държава членка и обобщено на равнище на Съюза. Докладът е публично достъпен.

Въз основа на доклада Комисията създава специален уебсайт с леснодостъпна информация относно показателите за достъп и достъпа до лекарствени продукти в Съюза, предназначени за широката общественост и относимите заинтересовани страни.

Докладът се изготвя за първи път не по-късно от [датата, съответстваща на края на втората година от датата на влизане в сила на настоящата директива] и на всеки пет години след това. **[Изм. 217]**

Глава VIII

Мерки след издаване на разрешение за търговия

Член 87

Наложени проучвания след получаване на разрешение

1. След издаването на разрешение за търговия компетентният орган на държавата членка може да задължи притежателя на разрешението за търговия:

а) да проведе проучване за безопасност след получаване на разрешението, ако са налице опасения относно рисковете, свързани с разрешен лекарствен продукт. Ако едни и същи опасения се отнасят за повече от един лекарствен продукт, след консултации с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, компетентният орган на държавата членка насърчава съответните притежатели на разрешения за търговия да проведат съвместно проучване за безопасност след получаване на разрешението;

б) да проведе проучване за ефикасност след получаване на разрешението, когато разбирането на заболяването или клиничната методология покажат, че може да е необходимо предишните оценки на ефикасността да бъдат преразгледани значително. Задължението за провеждане на проучване за ефикасност след получаване на разрешението се основава на делегираните актове, приети в съответствие с член 88, като същевременно се вземат предвид научните насоки, посочени в член 123;

в) да проведе проучване за оценка на риска за околната среда след получаване на разрешението и да събере данни от мониторинг или информация за употребата, ако са налице опасения относно рисковете за околната среда или общественото здраве, включително антимикробната резистентност, произтичащи от разрешен лекарствен продукт или свързано с него активно вещество***; когато проучването за оценка на риска за околната среда след получаване на разрешение се отнася до антимикробно средство, то включва относими и съпоставими данни за обема на продажбите и употребата по видове антимикробни лекарствени продукти; Агенцията си сътрудничи с държавите членки и с други агенции на Съюза, за да анализира данните, и публикува годишен доклад. Агенцията взема предвид тези данни, когато приема всякакви свързани насоки и препоръки.*** **[Изм. 218]**

Ако едни и същи опасения се отнасят за повече от един лекарствен продукт, след консултации с Агенцията, компетентният орган на държавата членка насърчава съответните притежатели на разрешения за търговия да проведат съвместно проучване за оценка на риска за околната среда след получаване на разрешението.

Налагането на такова задължение се обосновава надлежно и се съобщава в писмена форма, като се посочват целите и времевата рамка за представянето и провеждането на проучването. ***Информацията за задължителните проучвания след издаване на разрешението се отбелязва в европейския доклад за обществена оценка на продукта и в базата данни на компетентния орган.*** **[Изм. 219]**

2. Компетентният орган на държавата членка предоставя на притежателя на разрешение за търговия възможност да представи писмени коментари в отговор на налагането на задължението в рамките на срок, определен от органа, ако притежателят на разрешение за търговия поиска това в срок от 30 дни от получаване на писменото уведомление за задължението.

3. Въз основа на писмените коментари, представени от притежателя на разрешение за търговия, компетентният орган на държавата членка отменя или потвърждава задължението. Когато компетентният орган на държавата членка потвърди задължението, условията на разрешението за търговия се променят, така че в тях да бъде включено и задължението, а системата за управление на риска съответно се актуализира, когато е целесъобразно.

Член 88

Делегирани актове относно проучванията за ефикасност след получаване на разрешение

1. За да се определят ситуациите, в които може да се изискват проучвания за ефикасност след получаване на разрешение съгласно членове 44 и 87, Комисията може да приема, посредством делегирани актове в съответствие с член 215, мерки за допълнение на разпоредбите на членове 44 и 87.

2. При приемането на такива делегирани актове Комисията действа в съответствие с разпоредбите на настоящата директива.

Член 89

Регистриране на условията, свързани с разрешения за търговия

1. Притежателят на разрешение за търговия включва всички условия, свързани с безопасността или ефикасността, посочени в членове 44, 45 и 87, в системата за управление на риска.

2. Държавите членки информират Агенцията за разрешенията за търговия, които са издали при определени условия съгласно членове 44 и 45, и за всички задължения, наложени в съответствие с член 87.

Член 90

Актуализиране на разрешението за търговия във връзка с научния и технологичния напредък

1. След издаването на разрешение за търговия в съответствие с глава III притежателят на разрешението за търговия взема предвид научно-техническия напредък по отношение на методите на производство и контрол, посочени в заявлението за това разрешение за търговия, и въвежда евентуално налагащите са промени, за да може лекарственият продукт да бъде произвеждан и контролиран чрез общоприетите научни методи.

Тези промени подлежат на одобрение от страна на компетентния орган на съответната държава членка.

2. Притежателят на разрешението за търговия предоставя на компетентния орган на държавата членка без неоправдано забавяне всяка нова информация, която може да доведе до изменение на данните или документите, посочени в членове 6, 9—13, 62, член 41, параграф 5, приложение I или приложение II.

По-специално притежателят на разрешението за търговия уведомява без неоправдано забавяне компетентния орган на държавата членка за всяка забрана или ограничение, наложени на притежателя на разрешението за търговия или на субект, който е в договорни отношения с него, от компетентните органи на всяка държава, в която лекарственият продукт се предлага на пазара, както и за всяка друга нова информация, която може да окаже влияние върху оценката на ползите и рисковете от съответния лекарствен продукт. Информацията включва както положителните, така и отрицателните резултати от клинични изпитвания или други изследвания за всички терапевтични показания и групи от населението, независимо дали са част от разрешението за търговия, както и данни относно употребата на лекарствения продукт, когато тази употреба е извън условията на разрешението за търговия.

3. Притежателят на разрешението за търговия гарантира, че условията на разрешението за търговия, включително кратката характеристика на продукта, етикета и листовката, текущо се актуализират в съответствие със съвременните научни познания, както и със заключенията от оценките и препоръките, които са оповестени публично посредством европейския интернет портал за лекарства, създаден в съответствие с член 104 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

4. Компетентният орган на държавата членка може по всяко време да поиска от притежателя на разрешението за търговия да представи данни, които доказват, че съотношението полза/риск остава благоприятно. Притежателят на разрешението за търговия отговаря изчерпателно и в указания срок на всяко такова искане. Притежателят на разрешението за търговия отговаря също така изчерпателно и в указания срок на всяко искане на компетентен орган относно прилагането на всички наложени преди това мерки, включително мерки за свеждане на риска до минимум.

5. Компетентният орган на държавата членка може да изиска по всяко време от притежателя на разрешението за търговия да предостави копие от основната документация на системата за фармакологична бдителност. Притежателят на разрешението за търговия предоставя това копие не по-късно от седем дни след получаване на искането.

6. Притежателят на разрешението за търговия отговаря също така изчерпателно и в указания срок на всяко искане на компетентен орган относно изпълнението на всички мерки, наложени преди това по отношение на рисковете за околната среда или общественото здраве, включително антимикробната резистентност.

Член 91

Актуализиране на плановете за управление на риска

1. Притежателят на разрешението за търговия с лекарствен продукт, посочен в членове 9 и 11, представя на компетентните органи на съответните държави членки план за управление на риска и резюме на този план, когато разрешението за търговия за референтния лекарствен продукт е оттеглено, но разрешението за търговия за лекарствения продукт, посочен в членове 9 и 11, е запазено.

Планът за управление на риска и резюмето на този план се представят на компетентните органи на съответните държави членки в рамките на 60 дни след оттеглянето на разрешението за търговия за референтния лекарствен продукт посредством промяна.

2. Компетентният орган на държавата членка може да наложи на притежателя на разрешение за търговия за лекарствен продукт, посочен в членове 9 и 11, задължение да представи план за управление на риска и резюме на този план, когато:

а) са наложени допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум по отношение на референтния лекарствен продукт; или

б) това е обосновано от съображения за фармакологична бдителност.

3. В случая, посочен в параграф 2, буква а), планът за управление на риска се съгласува с плана за управление на риска за референтния лекарствен продукт.

4. Налагането на задължението, посочено в параграф 3, се обосновава надлежно в писмена форма, съобщава се на притежателя на разрешението за търговия и включва крайния срок за представяне на плана за управление на риска и на резюмето посредством промяна в условията на разрешението за търговия.

Член 92

Промяна на разрешението за търговия

1. Заявление за промяна на разрешение за търговия, внесено от притежателя на разрешението за търговия, се подава по електронен път във форматите, предоставени от Агенцията, освен ако промяната не представлява актуализация от страна на притежателя на разрешението за търговия на свързана с него информация, съхранявана в база данни.

2. Промените се класифицират в различни категории в зависимост от степента на риска за общественото здраве и потенциалното въздействие върху качеството, безопасността и ефикасността на съответния лекарствен продукт. Тези категории варират от промени в условията на разрешението за търговия, които имат най-голямо потенциално въздействие върху качеството, безопасността или ефикасността на лекарствения продукт, до промени, които не оказват въздействие или имат минимално въздействие върху тях.

3. Процедурите за разглеждане на заявленията за промени са пропорционални на съответните рискове и въздействие. Тези процедури варират от процедури, при които прилагането е допустимо единствено след одобрение въз основа на цялостна научна оценка, до процедури, при които се допуска незабавно прилагане и последващо уведомяване на компетентния орган от притежателя на разрешението за търговия. Тези процедури може да включват и актуализации от страна на притежателя на разрешението за търговия на свързана с него информация, съхранявана в база данни. ***Когато Агенцията счете това за обосновано се предвиждат и ускорени процедури за оценка за промени, които са от голям интерес от гледна точка на общественото здраве.*** **[Изм. 220]**

4. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да допълни настоящата директива, като определи следното:

а) категориите, посочени в параграф 2, в които се класифицират промените;

б) реда за разглеждане на заявления за промени в условията на разрешенията за търговия, включително процедурите за актуализиране чрез база данни;

в) условията за подаване на едно заявление за повече от една промяна в условията на едно и също разрешение за търговия и за една и съща промяна в условията на няколко разрешения за търговия;

г) посочването на освобождавания от процедурите за внасяне на промени, при които актуализирането на информацията в разрешението за търговия, посочено в приложение I, може да се извърши непосредствено;

д) условията и процедурите за сътрудничество с компетентните органи на трети държави или с международни организации при разглеждането на заявления за промени в условията на разрешението за търговия.

Член 93

Промяна на разрешението за търговия в рамките на децентрализираната процедура или на процедурата по взаимно признаване

1. Заявление за промяна на разрешение за търговия, издадено в съответствие с разпоредбите на глава III, раздели 3 и 4, се подава от притежателя на разрешението за търговия до всички държави членки, в които съответният лекарствен продукт вече е разрешен. Същото се прилага и когато първоначалните разрешения за търговия са били издадени чрез отделни процедури.

2. В случай на арбитраж пред Комисията процедурата, определена в членове 41 и 42, се прилага по аналогия за промените, внесени в разрешенията за търговия.

Член 94

Промяна на разрешенията за търговия въз основа на педиатрични изследвания

1. Въз основа на съответните педиатрични клинични изследвания, получени съгласно член 45, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета ([50]), компетентните органи на държавите членки могат***, след консултация с притежателя на разрешението за търговия,*** съответно да внесат промени в разрешението за търговия на засегнатия лекарствен продукт и да актуализират кратката характеристика и листовката на засегнатия лекарствен продукт. Компетентните органи обменят информация относно представените изследвания и ако е целесъобразно, относно техните последици за съответните разрешения за търговия. **[Изм. 221]**

2. Дейностите по параграф 1 приключват в срок от пет години, считано от [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива].

3. Когато даден лекарствен продукт е разрешен съгласно разпоредбите на глава III въз основа на информацията, получена в съответствие с член 91 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], компетентните органи на държавите членки могат съответно да внесат промени в разрешението за търговия със засегнатия лекарствен продукт и да актуализират кратката характеристика на продукта и листовката.

([50]) Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба и за изменение на Регламент (ЕИО) № 1768/92, Директива 2001/20/ЕО, Директива 2001/83/ЕО и Регламент (ЕО) № 726/2004 (ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1).

4. Държавите членки обменят информация относно представените изследвания и ако е целесъобразно, относно техните последици за съответните разрешения за търговия.

5. Агенцията координира обмена на информация.

Член 95

Процедура по сезиране в интерес на Съюза

1. В конкретни случаи, когато се засягат интересите на Съюза, държавите членки или Комисията отнасят въпроса до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба с цел прилагане на процедурата, установена в членове 41 и 42, преди да бъде взето решение по заявление за издаване на разрешение за търговия или за спиране на действието или за отмяна на разрешение за търговия, или за всяка друга необходима промяна в разрешението за търговия. Държавите членки и Комисията надлежно вземат предвид всички искания на заявителя или на притежателя на разрешението за търговия.

Когато сезирането произтича от оценка на данни, свързани с фармакологичната бдителност на разрешен лекарствен продукт, въпросът се препраща до Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност и може да се приложи член 115, параграф 2. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност изготвя препоръка съгласно процедурата, установена в член 41. Окончателната препоръка се препраща на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или на координационната група, както е целесъобразно, и се прилага процедурата, установена в член 115.

Когато обаче е изпълнен някой от критериите, изброени в член 114, параграф 1, се прилага процедурата, установена в членове 114, 115 и 116.

Съответната държава членка или Комисията ясно определят въпроса, който се отнася до комитета за разглеждане, и уведомяват заявителя или притежателя на разрешението за търговия.

Държавите членки и заявителят или притежателят на разрешение за търговия предоставят на комитета цялата налична информация, имаща отношение към разглеждания въпрос.

2. Когато въпросът, който се отнася до комитета, засяга асортимент от лекарствени продукти или терапевтичен клас, Агенцията може да ограничи процедурата до определени конкретни части от разрешението.

В такъв случай член 93 се прилага за тези лекарствени продукти само ако те са обект на процедурите по разрешаване, посочени в глава III, раздели 3 и 4.

Когато обхватът на процедурата, започната по настоящия член, засяга асортимент от лекарствени продукти или терапевтичен клас, в нея се включват и лекарствените продукти, обхванати от централизирано разрешение за търговия, които спадат към посочената група или терапевтичен клас.

3. Без да се засяга параграф 1, когато е необходимо спешно действие за защита на общественото здраве, всяка държава членка може на всеки етап от процедурата да спре действието на разрешението за търговия и да забрани употребата на съответния лекарствен продукт на своята територия до приемането на окончателното решение. Тя уведомява Комисията, Агенцията и другите държави членки за причините за своето действие не по-късно от следващия работен ден.

4. Когато в обхвата на започната по настоящия член процедура, определен в съответствие с параграф 2, се включват лекарствени продукти, обхванати от централизирано разрешение за търговия по, Комисията може, когато е необходимо спешно действие за защита на общественото здраве, да спре действието на разрешенията за търговия и да забрани употребата на съответните лекарствени продукти на всеки етап от процедурата до приемането на окончателно решение. Комисията уведомява Агенцията и държавите членки за причините за своето действие не по-късно следващия работен ден.

Глава IX

Фармакологична бдителност

Раздел 1

Общи разпоредби

Член 96

Система за фармакологична бдителност на държавите членки

1. Държавите членки ~~имат работеща~~***прилагат*** система за фармакологична бдителност ~~с цел~~***за*** изпълнение на своите задачи ~~по фармакологичнав~~ ***областта на фармакологичната*** бдителност и ***за*** участието си в дейностите на Съюза ~~по фармакологичнав~~ ***областта на фармакологичната*** бдителност***, включително фармакологичната бдителност по отношение на дългосрочните проучвания за безопасност и ефикасност след издаване на разрешението за употреба при деца, включително, когато е относимо, данни относно ползването на продукта не по предназначение***. **[Изм. 222]**

Системата за фармакологична бдителност се използва за събиране на информация относно рисковете от лекарствените продукти по отношение на здравето на пациентите или общественото здраве. Посочената информация се отнася по-специално до нежеланите лекарствени реакции при хората, възникнали при употребата на лекарствения продукт съгласно условията на разрешението за търговия, както и при употреба извън условията на разрешението за търговия, и до нежеланите лекарствени реакции, свързани с професионална експозиция.

2. Чрез системата за фармакологична бдителност, посочена в параграф 1, държавите членки правят научна оценка на цялата информация, разглеждат вариантите за свеждането до минимум и предотвратяването на риска и предприемат при необходимост регулаторно действие по отношение на разрешението за търговия. Те извършват редовен одит на своята система за фармакологична бдителност и при необходимост предприемат коригиращи действия.

3. Всяка държава членка определя компетентен орган за изпълнението на задачите по фармакологична бдителност.

4. Комисията може да поиска от държавите членки да участват, под координацията на Агенцията, в международната хармонизация и стандартизация на техническите мерки във връзка с фармакологичната бдителност.

Член 97

Отговорности на държавите членки във връзка с дейностите по фармакологична бдителност

1. Държавите членки:

а) вземат всички подходящи мерки, за да насърчат пациентите, лекарите, фармацевтите и другите медицински специалисти да докладват подозирани нежелани лекарствени реакции на компетентния орган на държавата членка, и могат да включват в изпълнението на тези задачи организации, представляващи потребителите, пациентите и медицинските специалисти, когато е целесъобразно;

б) улесняват докладването от страна на пациентите чрез предоставяне на алтернативни форми за докладване в допълнение към уебформатите;

в) вземат всички подходящи мерки, за да получат точни и проверими данни за научната оценка на докладите за подозирани нежелани лекарствени реакции;

г) гарантират, че на обществеността своевременно се предоставя важна информация за опасения, свързани с фармакологичната бдителност по отношение на употребата на даден лекарствен продукт, чрез публикуването на такава информация на интернет портала и чрез други средства за обществено осведомяване при необходимост;

д) гарантират чрез методите на събиране на информация и когато е необходимо, чрез последващи действия по докладите за подозирани нежелани лекарствени реакции, че се предприемат всички подходящи мерки за ясно идентифициране на всеки биологичен лекарствен продукт, предписван, отпускан или продаван на тяхната територия, който е предмет на доклад за подозирани нежелани лекарствени реакции, като надлежно се отчитат наименованието на лекарствения продукт и номерът на партидата.

да) улесняване на защитата на пациентите във връзка с нежелани събития чрез разработване и изпълнение на планове за безопасно прилагане и боравене с лекарствени продукти, които могат да включват използването на цифрови системи за безопасност на лекарствата в болниците и амбулаторните заведения. **[Изм. 223]**

2. За целите на параграф 1, букви а) и д) държавите членки могат да налагат специфични задължения на лекарите, фармацевтите и другите медицински специалисти.

Член 98

Делегиране от страна на държава членка на задачи по фармакологична бдителност

1. Държава членка може да делегира всяка задача, която ѝ е възложена съгласно настоящата глава, на друга държава членка, при условие че последната е дала писменото си съгласие. Всяка държава членка може да представлява не повече от една друга държава членка.

2. Делегиращата държава членка информира писмено за делегирането Комисията, Агенцията и всички други държави членки. Делегиращата държава членка и Агенцията оповестяват публично съответната информация.

Член 99

Система за фармакологична бдителност на притежател на разрешение за търговия

1. За изпълнение на своите задачи по фармакологична бдителност притежателите на разрешение за търговия имат работеща система за фармакологична бдителност, равностойна на системата за фармакологична бдителност на съответната държава членка, посочена в член 96, параграф 1.

2. Чрез системата за фармакологична бдителност, посочена в параграф 96, параграф 1, притежателите на разрешение за търговия правят научна оценка на цялата информация, разглеждат вариантите за свеждането до минимум и предотвратяването на риска и предприемат при необходимост подходящи мерки.

3. Притежателите на разрешение за търговия извършват редовен одит на своята система за фармакологична бдителност. Те поставят бележка относно основните констатации от одита в основната документация на системата за фармакологична бдителност и гарантират, че въз основа на одитните констатации се изготвя и прилага подходящ план за корективни действия. След цялостното изпълнение на коригиращите действия бележката може да бъде заличена.

4. Като част от системата за фармакологична бдителност притежателите на разрешение за търговия:

а) разполагат постоянно и непрекъснато с лице с подходяща квалификация, отговарящо за фармакологичната бдителност;

б) поддържат основна документация на системата за фармакологична бдителност и да я предоставят при поискване от страна на компетентен орган;

в) имат работеща система за управление на риска за всеки лекарствен продукт;

г) наблюдават резултата от мерките за свеждане на риска до минимум, които се съдържат в плана за управление на риска съгласно член 21 или са определени като условия на разрешението за търговия съгласно членове 44 и 45, и от всякакви задължения, наложени в съответствие с член 87;

д) актуализират системата за управление на риска и наблюдават данните относно фармакологичната бдителност, за да определят дали са налице нови рискове, дали са настъпили промени в рисковете, както и дали са налице промени в съотношението полза/риск на лекарствените продукти.

5. Квалифицираното лице, посочено в параграф 4, буква а), пребивава и извършва дейност в Съюза, и е отговорно за създаването и поддържането на системата за фармакологична бдителност. Притежателят на разрешение за търговия предоставя на компетентния орган на държавата членка и на Агенцията името и данните за контакт на квалифицираното лице.

6. По искане на компетентния орган на държава членка притежателят на разрешение за търговия определя лице за контакт по въпросите на фармакологичната бдителност в тази държава членка, което докладва на квалифицираното лице, посочено в параграф 4, буква а).

Член 100

Система за управление на риска

1. Чрез дерогация от член 99, параграф 4, буква в) от притежателите на разрешения за търговия, издадени преди 21 юли 2012 г., не се изисква да имат работеща система за управление на риска за всеки лекарствен продукт.

2. Компетентният орган на държава членка може да наложи на притежател на национално разрешение за търговия задължението да има работеща система за управление на риска, както е посочено в член 99, параграф 4, буква в), ако са налице опасения относно рисковете, засягащи съотношението полза/риск на разрешен лекарствен продукт. В този контекст компетентният орган на държава членка задължава също така притежателя на разрешение за търговия да представи план за управление на риска за системата за управление на риска, която смята да въведе за съответния лекарствен продукт.

3. Налагането на задължението, посочено в параграф 2, се обосновава надлежно и се съобщава в писмена форма, като се посочват целите и времевата рамка за представянето на плана за управление на риска.

4. Компетентният орган на държава членка предоставя на притежателя на разрешение за търговия възможност да представи писмени коментари в отговор на налагането на задължението в рамките на срок, определен от органа, ако притежателят на разрешение за търговия поиска това в срок от 30 дни от получаване на писменото уведомление за задължението.

5. Въз основа на писмените коментари, представени от притежателя на разрешение за търговия, компетентният орган на държавата членка отменя или потвърждава задължението. Когато компетентният орган на държава членка потвърди задължението, разрешението за търговия се променя, така че мерките, които трябва да се предприемат като част от системата за управление на риска, да бъдат включени като условия за разрешението за търговия, посочени в член 44, буква а).

Член 101

Средства за дейностите по фармакологична бдителност

1. Управлението на средствата, предназначени за дейности, свързани с фармакологичната бдителност, експлоатацията на комуникационни мрежи и надзорът на пазара са под постоянния контрол на компетентните органи на държавите членки, за да се гарантира тяхната независимост при изпълнението на тези дейности по фармакологична бдителност.

2. Параграф 1 не възпрепятства компетентните органи на държавите членки да начисляват такси на притежателите на разрешения за търговия за извършване на дейности по фармакологична бдителност, при условие че независимостта при извършването на тези дейности по фармакологична бдителност е строго гарантирана.

Раздел 2

Прозрачност и комуникация

Член 102

Национален интернет портал

1. Всяка държава членка създава и поддържа национален интернет портал за лекарствата, който е свързан с европейския интернет портал за лекарствата, създаден в съответствие с член 104 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]. Чрез националните интернет портали за лекарствата държавите членки правят публично достояние най-малко следното:

а) обществените доклади за оценка, заедно с резюме на тези доклади;

б) кратките характеристики на продуктите и листовките;

ба) Резултатите от оценката на ОРОС, включително данните, предоставени от притежателя на разрешението за търговия, в съответствие с член 22, параграф 7а и член 29, параграф 4а; **[Изм. 224]**

в) резюмета на плановете за управление на риска за лекарствените продукти, обхванати от национално разрешение за търговия в съответствие с глава III;

г) информация относно различните начини на докладване на подозирани нежелани лекарствени реакции на лекарствени продукти от страна на медицински специалисти и пациенти към компетентните органи на държавите членки, включително структурираните формуляри в интернет, посочени в член 102 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

га) когато е относимо, информация, свързана с антимикробни средства, в съответствие с член 17, параграф 2 и член 29, параграф 4а; **[Изм. 225]**

гб) когато е относимо, картата за повишаване на осведомеността с информация относно антимикробната резистентност и подходящата употреба и обезвреждане на антимикробни средства; **[Изм. 226]**

***гв) периодични доклади за безопасност;* [Изм. 227]**

***гг) информация относно състоянието на недостиг на лекарствени продукти, както е посочено в член 121, параграф 1, буква б) от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].* [Изм. 228]**

2. Резюметата, посочени в параграф 2, буква в), включват, когато е уместно, описание на допълнителните мерки за свеждане на риска до минимум.

Член 103

Публикуване на оценката

Агенцията оповестява публично окончателните заключения от оценката, препоръките, становищата и решенията, посочени в членове 107—116, чрез европейския интернет портал за лекарствата.

Член 104

Публични съобщения

1. Веднага щом притежателят на разрешение за търговия възнамерява да направи публично съобщение с информация за опасения, свързани с фармакологичната бдителност, засягащи употребата на даден лекарствен продукт, и при всички случаи в същото време или преди да бъде направено публичното съобщение, той е длъжен да уведоми компетентните органи на държавите членки, Агенцията и Комисията.

2. Притежателят на разрешение за търговия гарантира, че информацията за обществеността се представя обективно и не е подвеждаща.

3. Освен ако защитата на общественото здраве не изисква да се направят неотложни публични съобщения, държавите членки, Агенцията и Комисията се информират взаимно не по-малко от 24 часа преди публичното съобщение с информация за опасения, свързани с фармакологичната бдителност.

4. За активни вещества, съдържащи се в лекарствени продукти, разрешени в повече от една държава членка, Агенцията отговаря за координацията на съобщенията, свързани с безопасността, между компетентните органи на държавите членки и предоставя графици за сроковете, в които информацията да бъде оповестена публично.

5. Под координацията на Агенцията държавите членки полагат всички усилия в рамките на разумното да постигнат съгласие по общо съобщение във връзка с безопасността на съответния лекарствен продукт и по графиците за неговото разпространение. По искане на Агенцията Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност предоставя консултация относно тези съобщения, свързани с безопасността.

6. Когато Агенцията или компетентните органи на държавите членки оповестяват публично информацията, посочена в параграфи 2 и 3, всички лични данни или данни от поверително търговско естество, се заличават, освен ако публичното им оповестяване е необходимо за защитата на общественото здраве.

Раздел 3

Регистриране и докладване на подозирани нежелани лекарствени реакции

Член 105

Регистриране и докладване на подозирани нежелани лекарствени реакции от страна на притежателя на разрешението за търговия

1. Притежателите на разрешения за търговия регистрират всички подозирани нежелани лекарствени реакции в Съюза или в трети държави, доведени до тяхното знание, независимо дали са докладвани спонтанно от пациенти или медицински специалисти, или са настъпили в контекста на проучване след получаване на разрешение, включително данни, свързани с употреба на продукта не по предназначение.

Притежателите на разрешения за търговия гарантират, че тези доклади са достъпни в единна точка в рамките на Съюза.

Чрез дерогация от първа алинея подозираните нежелани лекарствени реакции, настъпили в контекста на клинично изпитване, се регистрират и докладват в съответствие с Регламент (ЕС) № 536/2014.

2. Притежателите на разрешения за търговия не ***могат да*** отказват да ~~вземат предвид доклади за подозирани~~ ***разглеждат съобщения за предполагаеми*** нежелани ~~лекарствени~~ реакции, получени по електронен път или по какъвто и да е било друг подходящ начин от пациенти***, лица, полагащи грижи, или други относими лица, като например членове на семейството*** или медицински специалисти. **[Изм. 229]**

3. Притежателите на разрешения за търговия подават по електронен път в базата данни и в мрежата за обработка на данни, посочени в член 101 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004] („базата данни EudraVigilance“), информация за всички сериозни подозирани нежелани лекарствени реакции, настъпили в Съюза или в трети държави, в срок от 15 дни след деня, в който съответният притежател на разрешение за търговия е узнал за събитието.

Притежателите на разрешения за търговия подават по електронен път в базата данни EudraVigilance информация за всички подозирани нежелани лекарствени реакции, които не са сериозни, настъпили в Съюза или в трети държави, в срок от 90 дни след деня, в който съответният притежател на разрешение за търговия е узнал за събитието.

За лекарствени продукти, които съдържат активните вещества, посочени в списъка с публикациите, наблюдавани от Агенцията съгласно член 105 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], притежателите на разрешения за търговия не са длъжни да докладват в базата данни EudraVigilance подозираните нежелани лекарствени реакции, вписани в публикациите от списъка, но следят цялата друга медицинска литература и докладват документираните в нея подозирани нежелани лекарствени реакции.

4. Притежателите на разрешения за търговия установяват процедури с цел получаване на точни и проверими данни за научната оценка на докладите за подозирани нежелани лекарствени реакции. Те също така събират последваща информация относно тези доклади и въвеждат актуализираната информация в базата данни EudraVigilance.

5. Притежателите на разрешения за търговия си сътрудничат с Агенцията и с компетентните органи на държавите членки при откриването на дублирани доклади за подозирани нежелани лекарствени реакции.

6. Настоящият член се прилага mutatis mutandis за предприятия, които доставят лекарствени продукти, употребявани в съответствие с член 3, параграфи 1 или 2.

Член 106

Регистриране и докладване на подозирани нежелани лекарствени реакции от страна на държавите членки

1. Всяка държава членка регистрира всички подозирани нежелани лекарствени реакции, настъпили на нейна територия, които са доведени до нейното знание от медицински специалисти и пациенти. Това включва всички разрешени лекарствени продукти и лекарствените продукти, употребявани в съответствие с член 3, параграф 1 или 2. Държавите членки включват пациентите и медицинските специалисти, по целесъобразност, в последващите действия във връзка с получените от тях доклади с оглед на изпълнението на член 97, параграф 1, букви в) и д)***, и се стараят да информират пряко заинтересованите страни, които са съобщили за предполагаема нежелана лекарствена реакция, за решенията, взети във връзка с безопасността на лекарствения продукт***. **[Изм. 230]**

Държавите членки гарантират, че докладите за такива реакции могат да се подават чрез националните интернет портали за лекарствата или по други начини.

2. При доклади, получени от притежател на разрешение за търговия, държавите членки, на чиято територия е възникнала подозираната нежелана лекарствена реакция, могат да включат притежателя на разрешение за търговия в последващите действия във връзка с докладите.

3. Държавите членки си сътрудничат с Агенцията и с притежателите на разрешения за търговия при откриването на дублирани доклади за подозирани нежелани лекарствени реакции.

4. В срок от 15 дни след получаването на докладите относно сериозни подозирани нежелани лекарствени реакции, посочени в параграф 1, държавите членки подават докладите по електронен път в базата данни EudraVigilance.

В срок от 90 дни след получаването на докладите, посочени в параграф 1, държавите членки подават докладите относно подозирани нежелани лекарствени реакции, които не са сериозни, по електронен път в базата данни EudraVigilance.

Притежателите на разрешения за търговия имат достъп до докладите, посочени в настоящия параграф, чрез базата данни EudraVigilance.

5. Държавите членки гарантират, че докладите за подозирани нежелани лекарствени реакции, възникнали в резултат на грешки***, включително такива, свързани с*** ~~при~~ употребата***, прилагането и отпускането*** на лекарствения продукт ***от специалисти***, които са доведени до тяхно знание, се предоставят на разположение в базата данни EudraVigilance и на всички органи, структури, организации или институции, отговорни за безопасността на пациентите в рамките на съответната държава членка. Държавите членки гарантират също, че органите, отговорни за лекарствените продукти в рамките на съответната държава членка, са информирани за всяка подозирана нежелана лекарствена реакция, доведена до знанието на всеки друг орган в рамките на същата държава членка. Тези доклади се посочват по подходящ начин във формулярите по член 102 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]. **[Изм. 231]**

5а. Съобщенията за нежелани реакции, произтичащи от неправилно прилагане или отпускане на лекарствен продукт, са на разположение в базата данни Eudravigilance и се включват в периодичните актуализирани доклади за безопасност. Когато е целесъобразно, държавите членки предприемат коригиращи действия за постигане на високи стандарти за безопасност на лекарствата в здравните заведения след консултация със здравните специалисти и други съответни заинтересовани страни. **[Изм. 232]**

6. Държавите членки не налагат на притежателите на разрешения за търговия никакви допълнителни задължения за докладването на подозирани нежелани лекарствени реакции, освен ако това не е оправдано поради причини, свързани с дейностите по фармакологична бдителност.

Раздел 4

Периодични актуализирани доклади за безопасност

Член 107

Периодични актуализирани доклади за безопасност

1. Притежателите на разрешения за търговия подават в Агенцията периодични актуализирани доклади за безопасност, съдържащи:

а) обобщения на данните, имащи отношение към съотношението полза/риск на лекарствения продукт, включително резултатите от всички проучвания, като се отчита тяхното потенциалното въздействие върху разрешението за търговия;

б) научна оценка на съотношението полза/риск на лекарствения продукт;

в) всички данни за обема на продажбите на лекарствения продукт и всякакви данни, които са на разположение на притежателя на разрешение за търговия, свързани с предписаните количества, включително приблизителна оценка на числеността на населението, изложено на въздействието на лекарствения продукт.

В данните, предоставени в съответствие с първа алинея, буква в), се прави разграничение между продажбите и обемите, генерирани в рамките на Съюза, и тези, генерирани извън Съюза.

2. Оценката, посочена в параграф 1, първа алинея, буква б), се основава на всички налични данни, включително данните от клинични изпитвания, проведени за неразрешени терапевтични показания и групи от населението.

Периодичните актуализирани доклади за безопасност се подават по електронен път.

3. Агенцията предоставя докладите, посочени в параграф 1, на разположение на компетентните органи на държавите членки, както и на членовете на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба и на координационната група, чрез хранилището, посочено в член 103 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

3а. Агенцията или националните компетентни органи, според случая, предоставят публичен достъп до докладите, посочени в параграф 1, букви а) и б). **[Изм. 233]**

4. Чрез дерогация от параграф 1 притежателите на разрешения за търговия с лекарствени продукти, посочени в член 9 или в член 13, и притежателите на регистрация за лекарствени продукти, посочени в член 126 или член 134, параграф 1, подават периодични актуализирани доклади за безопасност за тези лекарствени продукти до компетентния орган само в следните случаи:

а) когато това задължение е заложено като условие в разрешението за търговия в съответствие с членове 44 или 45; или

б) при поискване от компетентен орган поради опасения, свързани с данните за фармакологичната бдителност, или поради липса на периодични актуализирани доклади за безопасност във връзка с активно вещество след издаването на разрешението за търговия.

Докладите за оценка на периодичните актуализирани доклади за безопасност, посочени в първа алинея, се предават от компетентния орган на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, който преценява дали е необходим единен доклад за оценка за всички разрешения за търговия по отношение на лекарствени продукти, съдържащи едно и също активно вещество, и уведомява съответно координационната група или Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба с цел прилагане на процедурите, предвидени в член 108, параграф 4 и член 110.

Член 108

Честота на периодичните актуализирани доклади за безопасност

1. Честотата на подаване на периодичните актуализирани доклади за безопасност се определя в разрешението за търговия.

Датите на подаване в съответствие с определената честота се изчисляват от датата, на която е издадено разрешението за търговия.

2. Притежателите на разрешения за търговия, издадени преди 21 юли 2012 г., за които честотата или датите на подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност не са заложени като условие в разрешението за търговия, подават периодични актуализирани доклади за безопасност в съответствие с втората алинея, докато друга честота или други дати на подаване на докладите не бъдат заложени в разрешението за търговия или определени в съответствие с параграфи 4, 5, и 6.

Периодичните актуализирани доклади за безопасност се представят на компетентните органи незабавно при поискване:

а) когато лекарственият продукт все още не е пуснат на пазара — най-малко на всеки шест месеца след издаването на разрешението за търговия и до пускането на пазара;

б) когато лекарственият продукт е пуснат на пазара — най-малко на всеки шест месеца през първите две години след първоначалното пускане на пазара и веднъж годишно през следващите две години, а след това на интервал от три години.

3. Параграф 2 се прилага също така за лекарствените продукти, които са разрешени само в една държава членка и за които не се прилага параграф 4.

4. Когато лекарствените продукти, предмет на различни разрешения за търговия, съдържат същото активно вещество или същата комбинация от активни вещества, честотата или датите на подаване на периодичните актуализирани доклади за безопасност, произтичащи от прилагането на параграфи 1 и 2, могат да бъдат изменени и хармонизирани, за да може да бъде извършена единна оценка в контекста на процедура на поделяне на работата във връзка с периодичния актуализиран доклад за безопасност и да се определи референтна дата на Съюза, от която да се изчисляват датите на подаване.

Хармонизираната честота на подаването на докладите и референтната дата на Съюза могат да бъдат определени, след консултация с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, от един от следните органи:

а) Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, когато поне едно от разрешенията за търговия за лекарствени продукти, съдържащи съответното активно вещество, е предоставено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в член 3 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004];

б) координационната група, в случаи, различни от посочените в буква а).

Хармонизираната честота за подаване на докладите, определена съгласно първа и втора алинея, се оповестява публично от Агенцията. Притежателите на разрешения за търговия съответно представят заявление за промяна на разрешението за търговия.

5. За целите на параграф 4 референтната дата на Съюза за лекарствени продукти, съдържащи същото активно вещество или същата комбинация от активни вещества, е една от следните:

а) датата, на която е издадено първото разрешение за търговия в Съюза на лекарствения продукт, съдържащ съответното активно вещество или съответната комбинация от активни вещества;

б) ако датата, посочена в буква а), не може да бъде установена, най-ранната от известните дати на разрешенията за търговия с лекарствен продукт, съдържащ съответното активно вещество или съответната комбинация от активни вещества.

6. Притежателите на разрешения за търговия имат право да подават искания до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или до координационната група, според случая, за определяне на референтни дати на Съюза или за промяна на честотата на подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност на едно от следните основания:

а) причини, свързани с общественото здраве;

б) за да се избегне дублиране на оценка;

в) за да се постигне хармонизация на международно равнище.

Тези искания се подават в писмена форма и са надлежно обосновани. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба или координационната група, след провеждане на консултация с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, одобрява или отхвърля тези искания. Всяка промяна на датите или честотата на подаване на периодичните актуализирани доклади за безопасност се оповестява публично от Агенцията. Притежателите на разрешения за търговия съответно представят заявление за промяна на разрешението за търговия.

7. Агенцията оповестява публично списък на референтните дати на Съюза и честотата на подаване на периодичните актуализирани доклади за безопасност на европейския интернет портал за лекарствата.

Всяка промяна на датите на подаване и на честотата на периодичните актуализирани доклади за безопасност, определени в разрешенията за търговия в резултат на прилагането на параграфи 4, 5, и 6, поражда действие четири месеца след датата на публикуване, посочена в първа алинея.

Член 109

Оценка на периодичните актуализирани доклади за безопасност

Компетентните органи на държавата членка оценяват периодичните актуализирани доклади за безопасност, за да определят дали са налице нови рискове, дали са настъпили промени в рисковете, както и дали са налице промени в съотношението полза/риск на лекарствените продукти.

Член 110

Единна оценка на периодичните актуализирани доклади за безопасност

1. Единна оценка на периодичните актуализирани доклади за безопасност се извършва за лекарствени продукти, разрешени в повече от една държава членка, а в случаите, посочени в член 108, параграфи 4, 5 и 6 — за всички лекарствени продукти, които съдържат същото активно вещество или същата комбинация от активни вещества и за които са установени референтна дата на Съюза и честота на периодичните актуализирани доклади за безопасност.

Единната оценка се извършва от:

а) държава членка, определена от координационната група, когато нито едно от съответните разрешения за търговия не е издадено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в член 3 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004];

б) докладчик, определен от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, когато поне едно от съответните разрешения за търговия е издадено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в член 3 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

При избора на държава членка в съответствие с втора алинея, буква а) координационната група взема предвид дали някоя държава членка е референтна държава членка в съответствие с разпоредбите на глава III, раздели 3 и 4.

2. Държавата членка или съответно докладчикът изготвя доклад за оценка в срок от 60 дни от получаването на периодичния актуализиран доклад за безопасност и го изпраща на Агенцията и на съответните държави членки. Агенцията изпраща доклада на притежателя на разрешението за търговия.

Държавите членки и притежателят на разрешението за търговия могат да представят коментари на Агенцията и на докладчика или държавата членка в срок от 30 дни от получаването на доклада за оценка.

3. В срок от 15 дни от получаване на коментарите, посочени в параграф 2, докладчикът или държавата членка актуализира доклада за оценка, като взема предвид всички представени коментари, и ги препраща на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност приема на следващото си заседание доклада за оценка със или без допълнителни изменения и издава препоръка. В препоръката се посочват различаващите се позиции и основанията за тях. Агенцията включва приетия доклад за оценка и препоръката в хранилището, създадено съгласно член 103 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], и ги препраща на притежателя на разрешението за търговия.

Член 111

Регулаторно действие по отношение на периодичните актуализирани доклади за безопасност

След оценката на периодичните актуализирани доклади за безопасност, посочени в член 107, компетентните органи на държавите членки преценяват дали е необходимо някакво действие по отношение на разрешението за търговия за съответния лекарствен продукт и запазват, променят, спират действието или отменят разрешението за търговия, според случая.

Член 112

Процедура за регулаторно действие по отношение на периодичните актуализирани доклади за безопасност

1. В случай на единна оценка на периодичните актуализирани доклади за безопасност в съответствие с член 110, параграф 1, в която се препоръчва действие по отношение на повече от едно разрешение за търговия, което не включва централизирано разрешение за търговия, в срок от 30 дни от получаването на доклада за оценка, изготвен от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, координационната група разглежда доклада за оценка и постига съгласие по позиция относно запазването, промяната, спирането на действието или отмяната на съответните разрешения за търговия, включително график за изпълнение на съгласуваната позиция.

2. Ако в рамките на координационната група представените държави членки постигнат споразумение с консенсус относно действието, което трябва да се предприема, председателят регистрира споразумението и го изпраща на притежателя на разрешението за търговия и на държавите членки. Държавите членки предприемат необходимите мерки за запазване, промяна, спиране на действието или отмяна на съответните разрешения за търговия в съответствие с графика за изпълнение, предвиден в споразумението.

В случай на промяна притежателят на разрешението за търговия подава до компетентните органи на държавите членки подходящо заявление за промяна, включващо актуализирана кратка характеристика на продукта и актуализирана листовка, в рамките на определения график за изпълнение.

Ако не може да бъде постигнато споразумение с консенсус, позицията на мнозинството от държавите членки, представени в координационната група, се предава на Комисията, която прилага процедурата, предвидена в член 42.

Когато споразумението, постигнато от държавите членки, представени в координационната група, или позицията на мнозинството от държавите членки се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, координационната група прилага към споразумението или позицията на мнозинството подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

3. В случай на единна оценка на периодични актуализирани доклади за безопасност в съответствие с член 110, параграф 1, в която се препоръчва действие по отношение на повече от едно разрешение за търговия, включващо поне едно централизирано разрешение за търговия, в срок от 30 дни от получаването на доклада на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба разглежда доклада и приема становище относно запазването, промяната, спирането на действието или отмяната на съответните разрешения за търговия, включително график за изпълнение на становището.

4. Когато становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, посочено в параграф 3, се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба прилага към своето становище подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

5. Въз основа на становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, посочено в параграф 3, Комисията, чрез актове за изпълнение:

а) приема решение, чиито адресати са държавите членки, относно мерките, които трябва да се предприемат по отношение на издадените от държавите членки разрешения за търговия, които са предмет на процедурата, предвидена в настоящия раздел; и

б) когато в становището се посочва, че е необходимо регулаторно действие по отношение на разрешението за търговия, приема решение за промяна, спиране на действието или отмяна на централизираните разрешения за търговия, които са предмет на процедурата, предвидена в настоящия раздел.

6. Член 42 се прилага по отношение на приемането на решението, посочено в параграф 5, буква а), и по отношение на неговото изпълнение от държавите членки.

7. За решението, посочено в параграф 5, буква б), се прилага член 13 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]. Когато Комисията приеме такова решение, тя може да приеме и решение, чиито адресати са държавите членки съгласно член 55 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

Раздел 5

Установяване на сигнали

Член 113

Мониторинг и установяване на сигнали

1. По отношение на лекарствените продукти, разрешени в съответствие с глава III, компетентните органи на държавите членки, в сътрудничество с Агенцията, предприемат следните мерки:

а) осъществяват мониторинг на резултата от мерките за свеждане на риска до минимум, съдържащи се в плановете за управление на риска, и от изпълнението на условията, посочени в членове 44 и 45, и на всички задължения, наложени в съответствие с член 87;

б) оценяват актуализациите на системата за управление на риска;

в) осъществяват мониторинг на данните в базата данни EudraVigilance, за да определят дали са налице нови рискове, дали са настъпили промени в рисковете, както и дали тези рискове оказват влияние върху съотношението полза/риск.

2. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност извършва първоначалния анализ и подрежда по приоритет сигналите за нови рискове, за рискове, в които са настъпили промени, или за промени в съотношението полза/риск. Когато Комитетът прецени, че може да са необходими последващи действия, оценката на тези сигнали и съгласуването на евентуално последващо действие по отношение на разрешението за търговия се извършват по график, съответстващ на обхвата и сериозността на въпроса.

3. Агенцията, компетентните органи на държавите членки и притежателят на разрешението за търговия се информират взаимно, в случай че бъдат установени нови рискове, рискове, в които са настъпили промени, или промени в съотношението полза/риск.

4. Държавите членки гарантират, че притежателите на разрешения за търговия информират Агенцията и компетентните органи на държавите членки, в случай че бъдат установени нови рискове, рискове, в които са настъпили промени, или промени в съотношението полза/риск.

Раздел 6

Спешна процедура на Съюза

Член 114

Задействане на спешната процедура на Съюза

1. На основание на опасения, произтичащи от оценката на данни, свързани с дейности по фармакологична бдителност, държава членка или Комисията, според случая, задейства процедурата, предвидена в настоящия раздел („спешна процедура на Съюза“), като уведомява другите държави членки, Агенцията и Комисията, когато:

а) обмисля спиране на действието или отмяна на разрешение за търговия;

б) обмисля забрана на предлагането на лекарствен продукт;

в) обмисля отказ за подновяване на разрешение за търговия; или

г) е уведомена от притежателя на разрешение за търговия, че поради опасения по отношение на безопасността, той е преустановил пускането на пазара на лекарствен продукт или е предприел действия за оттеглянето на разрешение за търговия, или възнамерява да предприеме такива действия, или не е подал заявление за подновяване на разрешение за търговия.

2. На основание на опасения, произтичащи от оценката на данни, свързани с дейности по фармакологична бдителност, държава членка или Комисията, според случая, информира другите държави членки, Агенцията и Комисията, когато счита, че е необходимо добавяне на ново противопоказание, намаляване на препоръчваната доза или въвеждане на ограничение за терапевтичните показания на лекарствен продукт. В информацията се описват обмисляното действие и причините за него.

Когато счита, че е необходимо спешно действие в някой от случаите, посочени в първа алинея, държавата членка или Комисията, според случая, задейства спешната процедура на Съюза.

Когато не е задействана спешната процедура на Съюза, за лекарствените продукти, разрешени в съответствие с разпоредбите на глава III, раздели 3 и 4, случаят се довежда до знанието на координационната група.

Член 95 се прилага, когато са засегнати интересите на Съюза.

3. Когато е задействана спешната процедура на Съюза, Агенцията проверява дали опасенията във връзка с безопасността са свързани с лекарствени продукти, различни от лекарствения продукт, за който се отнася информацията, или са общи за всички лекарствени продукти, спадащи към същата група или терапевтичен клас.

В случай че въпросният лекарствен продукт е разрешен в повече от една държава членка, Агенцията уведомява без неоправдано забавяне задействалия спешната процедура на Съюза за резултатите от тази проверка и се прилагат процедурите, предвидени в членове 115 и 116. В противен случай опасенията във връзка с безопасността се разглеждат от съответната държава членка. Агенцията или държавата членка, според случая, уведомява притежателите на разрешения за търговия, че е задействана спешната процедура на Съюза.

4. Без да се засягат разпоредбите на параграфи 1 и 2 и на членове 115 и 116, всяка държава членка може, когато е необходимо спешно действие за опазване на общественото здраве, да спре действието на разрешението за търговия и да забрани употребата на съответния лекарствен продукт на своята територия до приемането на окончателното решение в рамките на спешната процедура на Съюза. Тя уведомява Комисията, Агенцията и другите държави членки за причините за своето действие не по-късно от следващия работен ден.

5. Комисията може на всеки етап от процедурата, посочена в членове 115 и 116, да поиска от държава членка, в която е разрешен лекарственият продукт, да предприеме незабавно временни мерки.

Когато обхватът на процедурата, определен в съответствие с параграфи 1 и 2, включва лекарствени продукти, обхванати от централизирани разрешения за търговия, Комисията може на всеки етап от спешната процедура на Съюза да предприеме незабавно временни мерки по отношение на тези разрешения за търговия.

6. Информацията, посочена в настоящия член, може да се отнася до отделни лекарствени продукти или до асортимент от лекарствени продукти, или до терапевтичен клас.

Ако Агенцията установи, че опасенията във връзка с безопасността са свързани с повече лекарствени продукти, отколкото о са обхванатите от информацията, или че опасенията във връзка с безопасността са общи за всички лекарствени продукти, спадащи към същия асортимент или терапевтичен клас, тя разширява съответно обхвата на процедурата.

Когато обхватът на спешната процедура на Съюза засяга асортимент от лекарствени продукти или терапевтичен клас, в процедурата се включват и лекарствените продукти, обхванати от централизираното разрешение за търговия, които принадлежат към този асортимент или клас.

7. Към момента на предоставяне на информацията, посочена в параграфи 1 и 2, държавата членка предоставя на разположение на Агенцията цялата относима научна информация, с която разполага, както и всяка оценка, направена от държавата членка.

Член 115

Научна оценка при спешна процедура на Съюза

1. След получаването на информацията, посочена в член 114, параграфи 1 и 2, Агенцията обявява публично задействането на спешната процедура на Съюза на европейския интернет портал за лекарствата. Успоредно с това държавите членки могат да обявят публично задействането на процедурата на националните си интернет портали за лекарствата.

В обявлението се посочва въпросът, внесен за разглеждане от Агенцията в съответствие с член 114, лекарствените продукти и когато е приложимо, засегнатите активни вещества. В него се съдържа информация относно правото на притежателите на разрешения за търговия, медицинските специалисти и обществеността да подават в Агенцията информация, имаща отношение към процедурата, и се посочва по какъв начин да бъде подавана такава информация.

2. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност оценява въпроса, внесен за разглеждане от Агенцията в съответствие с член 114. Докладчикът, посочен в член 152 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], работи в тясно сътрудничество с докладчика, определен от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, и с референтната държава членка за съответните лекарствени продукти.

За целите на оценката, посочена в първа алинея, притежателят на разрешението за търговия може да представи писмени коментари.

Когато спешният характер на въпроса налага това, Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност може да проведе публични изслушвания, когато счита, че това е целесъобразно и надлежно обосновано, по-специално по отношение на обхвата и сериозността на опасенията във връзка с безопасността. Изслушванията се провеждат в съответствие с условията, определени от Агенцията, и се обявяват на европейския интернет портал за лекарствата. В обявлението се определят условията за участие.

След консултация със засегнатите страни Агенцията изготвя процедурен правилник за организирането и провеждането на публични изслушвания в съответствие с член 163 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

Когато притежател на разрешение за търговия или друго лице, което възнамерява да представи информация, разполага с поверителна информация, която има отношение към разглеждания в процедурата въпрос, той/то може да поиска разрешение да представи тези данни на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, като бъде изслушан(о) на закрито заседание.

3. В срок от 60 дни от представянето на информацията Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност прави препоръка, като посочва мотивите, на които се основава тя, и отчита надлежно терапевтичния ефект на лекарствения продукт. В препоръката се посочват различаващите се позиции и основанията за тях. В спешни случаи и по предложение на своя председател Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност може да се съгласи на по-кратък срок. Препоръката включва едно или повече от следните заключения:

а) не се изисква допълнителна оценка или действие на равнището на Съюза;

б) притежателят на разрешението за търговия следва да извърши допълнителна оценка на данните и да предприеме последващи действия във връзка с резултатите от нея;

в) притежателят на разрешението за търговия следва да спонсорира проучване за безопасност след получаване на разрешение и да извърши последваща оценка на резултатите от това проучване;

г) държавите членки или притежателят на разрешението за търговия следва да приложат мерки за свеждането на риска до минимум;

д) действието на разрешението за търговия следва да бъде спряно, разрешението за търговия следва да бъде отменено или да не бъде подновено;

е) разрешението за търговия следва да бъде променено.

4. За целите на параграф 3, буква г) в препоръката се определят препоръчителните мерки за свеждане на риска до минимум и условията или ограниченията, които следва да бъдат включени в разрешението за търговия, включително график за изпълнение.

5. За целите на параграф 3, буква е), когато се препоръчва промяна или добавяне на информация в кратката характеристика на продукта, в етикета или в листовката, в препоръката се предлага формулировката на тази променена или добавена информация и се посочва мястото, където тя да бъде нанесена в кратката характеристика на продукта, етикета или листовката.

Член 116

Последващи действия във връзка с препоръките, направени в рамките на спешната процедура на Съюза

1. Когато в обхвата на спешната процедура на Съюза, определен в съответствие с член 114, параграф 6, не е включено централизирано разрешение за търговия, в срок от 30 дни от получаването на препоръката, изготвена от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, координационната група разглежда препоръката и постига позиция относно запазването, промяната, спирането на действието, отмяната или отказа за подновяване на съответното разрешение за търговия, включително график за изпълнение на договорената позиция. Когато е необходимо спешно приемане на позицията, координационната група може да се съгласи на по-кратък срок по предложение на своя председател.

2. Ако в рамките на координационната група представените държави членки постигнат споразумение с консенсус относно действието, което трябва да се предприема, председателят регистрира споразумението и го изпраща на притежателя на разрешението за търговия и на държавите членки. Държавите членки предприемат необходимите мерки за запазване, промяна, спиране на действието, отмяна или отказ за подновяване на съответното разрешение за търговия в съответствие с графика за изпълнение, предвиден в споразумението.

В случай на постигнато споразумение за промяна притежателят на разрешението за търговия подава до компетентните органи на държавите членки съответно заявление за промяна, включващо актуализирана кратка характеристика на продукта и актуализирана листовка, в рамките на определения график за изпълнение.

Ако не може да бъде постигнато споразумение с консенсус, позицията на мнозинството от държавите членки, представени в координационната група, се предава на Комисията, която прилага процедурата, предвидена в член 42.

Когато споразумението, постигнато от държавите членки, представени в координационната група, или позицията на мнозинството от държавите членки, представени в координационната група, се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, координационната група прилага към споразумението или позицията на мнозинството подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

3. Когато в обхвата на процедурата, определен в съответствие с член 114, параграф 6, е включено поне едно централизирано разрешение за търговия, в срок от 30 дни от получаването на препоръката, изготвена от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба разглежда препоръката и приема становище относно запазването, промяната, спирането на действието, отмяната или отказа за подновяване на съответното разрешение за търговия. Когато е необходимо спешно приемане на становището, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба може да се съгласи на по-кратък срок по предложение на своя председател.

Когато становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба прилага към своето становище подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

4. Въз основа на становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, посочено в параграф 3, Комисията, чрез актове за изпълнение:

а) приема решение, чиито адресати са държавите членки, относно мерките, които трябва да се предприемат по отношение на издадените от държавите членки разрешения за търговия, които са предмет на спешната процедура на Съюза;

б) когато в становището се посочва, че е необходимо регулаторно действие по отношение на разрешението за търговия, приема решение за промяна, спирането на действието, отмяна или отказ за подновяване на централизираните разрешения за търговия, засегнати от процедурата, предвидена в настоящия раздел.

5. За приемането на решението, посочено в параграф 4, буква а), и за неговото изпълнение от държавите членки, се прилага член 42.

6. За решението, посочено в параграф 4, буква б), се прилага член 13 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]. Когато Комисията приеме такова решение, тя може да приеме и решение, чиито адресати са държавите членки съгласно член 55 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

Раздел 7

Контрол на проучванията за безопасност след получаване на разрешение

Член 117

Неинтервенционални проучвания за безопасност след получаване на разрешение

1. Настоящият раздел се прилага за неинтервенционални проучвания за безопасност след получаване на разрешение, които са започнати, ръководени или финансирани от притежателя на разрешението за търговия на доброволен принцип или по силата на задължения, наложени в съответствие с членове 44 и 87, и които включват събирането на данни за безопасност от пациенти или медицински специалисти.

2. Настоящият раздел не засяга изискванията на държавите членки и на Съюза за гарантиране на благополучието и правата на участниците в неинтервенционални проучвания за безопасност след получаване на разрешение.

3. Проучванията не се провеждат, когато със самото им провеждане се насърчава употребата на даден лекарствен продукт.

4. Заплащането на медицинските специалисти за участие в неинтервенционални проучвания за безопасност след получаване на разрешение се ограничава до компенсация за изразходваните време и средства.

5. Компетентният орган на държавата членка може да изиска от притежателя на разрешението за търговия да представи протокола и докладите за напредъка на компетентните органи на държавите членки, в които се провежда проучването.

6. Притежателят на разрешението за търговия изпраща окончателния доклад от проучването на компетентните органи на държавите членки, в които е проведено изследването, в срок от 12 месеца от приключването на събирането на данни.

7. По време на провеждането на проучването притежателят на разрешението за търговия осъществява мониторинг на генерираните данни и отчита влиянието им върху съотношението полза/риск на съответния лекарствен продукт.

Всяка нова информация, която би могла да повлияе на оценката на съотношението полза/риск на лекарствения продукт, се съобщава на компетентните органи на държавата членка, в която е разрешен лекарственият продукт в съответствие с член 90.

Задължението, установено във втора алинея, не засяга информацията относно резултатите от проучванията, които притежателят на разрешението за търговия предоставя на разположение чрез периодичните актуализирани доклади за безопасност, предвидени в член 107.

8. Членове 118—121 се прилагат единствено по отношение на проучванията, посочени в параграф 1, които се извършват по силата на задължение, наложено в съответствие с член 44 или 87.

Член 118

Одобрение на протокол за неинтервенционално проучване за безопасност след получаване на разрешение

1. Преди провеждането на проучване притежателят на разрешението за търговия представя проект на протокол на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, освен за проучвания, които ще се провеждат само в една държава членка, изискала проучването в съответствие с член 87. За такива проучвания притежателят на разрешението за търговия представя проект на протокол на компетентния орган на държавата членка, в която се провежда проучването.

2. В срок от 60 дни от представянето на проекта на протокол, посочен в параграф 1, компетентният орган на държавата членка или Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, според случая, издава:

а) писмо, с което се одобрява проектът на протокол;

б) писмо за възражение, в което подробно се излагат основанията за възражението, когато:

   i) счита, че провеждането на проучването насърчава употребата на даден лекарствен продукт;

   ii) счита, че дизайнът на проучването не отговаря на неговите цели; или

в) писмо, с което притежателят на разрешението за търговия се уведомява, че проучването има характер на клинично изпитване, попадащо в приложното поле на Регламент (ЕС) № 536/2014.

3. Проучването може да започне единствено когато е издадено писмено одобрение от компетентния орган на държавата членка или от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, според случая.

Когато е издадено писмо за одобрение на проекта на протокол, както е посочено в параграф 2, буква а), притежателят на разрешението за търговия изпраща протокола на компетентните органи на държавите членки, в които ще се провежда проучването, и може след това да започне проучването в съответствие с одобрения протокол.

Член 119

Актуализиране на протокол за неинтервенционално проучване за безопасност след получаване на разрешение

След започването на проучване всички съществени изменения в протокола се представят, преди да бъдат приложени, на компетентния орган на държавата членка или на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, според случая. Компетентният орган на държавата членка или Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, според случая, оценява измененията и уведомява притежателя на разрешението за търговия за своето одобрение или възражение. Когато е приложимо, притежателят на разрешението за търговия уведомява държавите членки, в които се провежда проучването.

Член 120

Окончателен доклад от неинтервенционално проучване за безопасност след получаване на разрешение

1. При завършването на проучването, в срок от 12 месеца след приключването на събирането на данни, на компетентния орган на държавата членка или на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност се представя окончателен доклад, освен ако компетентният орган на държавата членка или Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, според случая, е отменил писмено това изискване.

2. Притежателят на разрешението за търговия преценява дали резултатите от проучването оказват въздействие върху разрешението за търговия и при необходимост подава пред компетентните органи на държавите членки заявление за промяна на разрешението за търговия.

3. Заедно с окончателния доклад от проучването притежателят на разрешението за търговия представя по електронен път резюме на резултатите от проучването на компетентния орган на държавата членка или на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност.

Член 121

Препоръки след представянето на окончателен доклад от неинтервенционално проучване за безопасност след получаване на разрешение

1. Въз основа на резултатите от проучването и след консултация с притежателя на разрешението за търговия Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност може да отправи препоръки, засягащи разрешението за търговия, като посочи мотивите, на които се основават. В препоръките се посочват различаващите се позиции и основанията за тях.

2. Когато се отправят препоръки за промяна, спиране на действието или отнемане на национално разрешение за търговия, държавите членки, представени в координационната група, се споразумяват по позиция по въпроса, като вземат предвид препоръката, посочена в параграф 1, и включват в тази позиция график за изпълнение.

Ако в рамките на координационната група представените държави членки постигнат споразумение с консенсус относно действието, което трябва да се предприема, председателят регистрира споразумението и го изпраща на притежателя на разрешението за търговия и на държавите членки. Държавите членки предприемат необходимите мерки, за да променят, спрат действието или отменят съответните разрешения за търговия в съответствие с графика за изпълнение, предвиден в споразумението.

В случай на постигнато споразумение за промяна притежателят на разрешение за търговия подава до компетентните органи на държавите членки съответно заявление за промяна, включващо актуализирана кратка характеристика на продукта и актуализирана листовка, в рамките на определения график за изпълнение.

Споразумението се оповестява публично на европейския интернет портал за лекарствата, създаден в съответствие с член 104 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

3. Ако не може да бъде постигнато споразумение с консенсус, позицията на мнозинството от държавите членки, представени в координационната група, се предава на Комисията, която прилага процедурата, предвидена в член 42.

4. Когато споразумението, постигнато от държавите членки, представени в координационната група, или позицията на мнозинството от държавите членки се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, координационната група прилага към споразумението или позицията на мнозинството подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

Раздел 8

Изпълнение, насоки и докладване

Член 122

Мерки за изпълнение, свързани с дейностите по фармакологична бдителност

1. С цел хармонизиране на изпълнението на дейностите по фармакологична бдителност, предвидени в настоящата директива, Комисията приема мерки за изпълнение в следните области, в които са предвидени дейности по фармакологична бдителност съгласно приложение I, членове 96, 99, 100, 105—107, 113, 118 и 120, като определя:

а) съдържанието и правилата за поддържане на основната документация на системата за фармакологична бдителност от притежателя на разрешението за търговия;

б) минималните изисквания за системата за качество при изпълнението на дейностите по фармакологична бдителност от компетентните органи на държавите членки и от притежателя на разрешението за търговия;

в) правилата относно използването на международно приета терминология, формати и стандарти при изпълнението на дейностите по фармакологична бдителност;

г) минималните изисквания за мониторинг на данните в базата данни EudraVigilance с цел да се определи дали са налице нови рискове или дали са настъпили промени в рисковете;

д) формàта и съдържанието на подаваната по електронен път информация за подозирани нежелани лекарствени реакции от държавите членки и от притежателя на разрешението за търговия;

е) формàта и съдържанието на електронните периодични актуализирани доклади за безопасност и на плановете за управление на риска;

ж) формàта на протоколите, резюметата и окончателните доклади от проучванията за безопасност след получаване на разрешение.

2. При приемането на тези мерки се взема предвид извършената работа по хармонизация в областта на фармакологичната бдителност на международно равнище. Тези мерки се приемат в съответствие с регулаторната процедура, предвидена в член 214, параграф 2.

Член 123

Насоки за улесняване на извършването на дейностите по фармакологична бдителност

Агенцията, в сътрудничество с компетентните органи на държавите членки и с други заинтересовани страни, ***включително тези, посочени в член 162 от [преразгледания Регламент (ЕО) № 726/2004],*** изготвя: **[Изм. 234]**

а) насоки относно добрите практики в областта на фармакологичната бдителност както за компетентните органи, така и за притежателите на разрешения за търговия;

аа) насоки за националните компетентни органи относно ефективното включване на пациентите и здравните специалисти в събирането на данни и съобщаването на рисковете от лекарствените продукти в рамките на дейностите в областта на фармакологичната бдителност; **[Изм. 235]**

б) научни насоки относно проучванията за ефикасност след получаване на разрешение.

Член 124

Докладване относно задачите по фармакологична бдителност

Агенцията публикува доклад за изпълнението на задачите по фармакологична бдителност от държавите членки и от Агенцията на всеки три години. Първият доклад се оповестява публично до [три години след началната дата на прилагане на преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

Глава X

Хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти и традиционни ~~растителни~~***билкови*** лекарствени продукти **[Изм. 236]**

Раздел 1

Специални разпоредби, приложими за хомеопатичните лекарствени продукти

Член 125

Регистрация или разрешаване на хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти **[Изм. 237]**

1. Държавите членки гарантират, че хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти, произведени и пуснати на пазара в Съюза, се регистрират в съответствие с членове 126 и 127 или се разрешават в съответствие с член 133, параграф 1, освен когато хомеопатичният ~~лекарствен~~ продукт е обхванат от регистрация или разрешение, издадено в съответствие с националното законодателство преди или на 31 декември 1993 г. В случай на регистрации се прилагат разпоредбите на глава III, раздели 3 и 4 и член 38, параграфи 1, 2 и 3. **[Изм. 238]**

2. Държавите членки установяват опростена процедура за регистрация на хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти, посочена в член 126. **[Изм. 239]**

Член 126

Опростена процедура за регистрация на хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти **[Изм. 240]**

1. На опростена процедура за регистрация подлежат хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти, които отговарят на всички изброени по-долу условия: **[Изм. 241]**

а) прилагат се перорално или външно;

б) ~~на~~***върху*** етикета на ~~лекарствения~~***хомеопатичния*** продукт или в ~~свързаната~~***информацията, свързана*** с него ~~информация~~***,*** не е посочено специфично терапевтично ~~показание~~***предназначение***; **[Изм. 242]**

в) разредени са в достатъчна степен, за да се гарантира безопасността на ~~лекарствения~~***хомеопатичния*** продукт. **[Изм. 243]**

За целите на буква в) ~~лекарствения~~***хомеопатичният*** продукт не може да съдържа повече от една десетохилядна част от изходната тинктура, нито повече от една стотна част от най-малката доза, използвана в алопатията, на активните вещества, чието наличие в алопатичен ~~лекарствен~~ продукт води до задължение за представяне на лекарско предписание. **[Изм. 244]**

На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да внася изменения в първа алинея, буква в) с цел да се отчете научният напредък.

В момента на регистрацията държавите членки определят начина на отпускане на хомеопатичния ~~лекарствен~~ продукт. **[Изм. 245]**

2. Критериите и процедурните правила, предвидени в член 1, параграф 10, буква в), член 30, глава III, раздел 6, членове 191, 195 и 204, се прилагат по аналогия ~~за~~***както*** опростената процедура за регистрация на хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти, с изключение на доказателството за терапевтична ефикасност. **[Изм. 246]**

Член 127

Изисквания за заявление по опростената процедура за регистрация

Заявление по опростената процедура за регистрация може да обхваща серия от хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти, получени от един и същ хомеопатичен източник или източници. С цел да се докажат най-вече фармацевтичното качество и хомогенността на произведените партиди от съответните хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти в заявлението се включва следното: **[Изм. 247]**

а) научното наименование или друго наименование, фигуриращо във фармакопеята на хомеопатичния източник или източници, заедно с различните пътища на въвеждане, лекарствени форми и степен на разреждане, които се регистрират;

б) досие, в което се описва начинът на получаване и на контрол на хомеопатичния източник или източници и се обосновава тяхната хомеопатична употреба въз основа на подходяща библиография;

в) документация за производството и контрола за всяка лекарствена форма и описание на начина на разреждане и потенциране;

г) ~~разрешението~~***разрешение*** за производство на съответния хомеопатичен ~~лекарствен~~ продукт; **[Изм. 248]**

д) копия ~~от~~***на всички*** регистрации или разрешения, получени за същия хомеопатичен ~~лекарствен~~ продукт в други държави членки; **[Изм. 249]**

е) един или повече макети на външната опаковка и ~~първичната~~***на непосредствената*** опаковка на хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти, ~~които се регистрират~~***подлежащи на регистрация***; **[Изм. 250]**

ж) данни относно стабилността на хомеопатичния ~~лекарствен~~ продукт. **[Изм. 251]**

Член 128

Прилагане на децентрализираната процедура и на процедурата по взаимно признаване по отношение на хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти **[Изм. 252]**

1. Член 38, параграфи 4 и 6, членове 39—42 и член 95 не се прилагат за хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти, посочени в член 126. **[Изм. 253]**

2. Глава III, раздели 3—5**,** не се прилагат за хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти, посочени в член 133, параграф 2. **[Изм. 254]**

Член 129

Етикетиране на хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти **[Изм. 255]**

Хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти, с изключение на посочените в член 126, параграф 1, се етикетират в съответствие с разпоредбите на глава VI и се обозначават, като върху етикетите им се посочва ясно и четливо хомеопатичното им естество. **[Изм. 256]**

Член 130

Специфични изисквания за етикетирането на определени хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти **[Изм. 257]**

1. Освен израза „хомеопатичен ~~лекарствен~~ продукт“, върху етикета и когато е целесъобразно, в листовката на хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти, посочени в член 126, параграф 1, се съдържа следната и никаква друга информация: **[Изм. 258]**

а) научното наименование на хомеопатичния източник или източници, следвано от степента на разреждане, като се използват символи от ползваната фармакопея в съответствие с член 4, точка 62;

б) име и адрес на притежателя на регистрацията, а когато е целесъобразно — и на производителя;

в) начин на приложение и ако е необходимо, път на въвеждане;

г) лекарствена форма;

д) ясно означен срок на годност (месец, година);

е) съдържание на търговската форма на представяне;

ж) специални предпазни мерки при съхранение, ако има такива;

з) специално предупреждение във връзка с лекарствения продукт, ако е необходимо;

и) партиден номер на производителя;

й) регистрационен номер;

к) „хомеопатичен ~~лекарствен~~ продукт без одобрени терапевтични ~~показания~~***индикации***“; **[Изм. 259]**

л) предупреждение, с което потребителят се съветва да се консултира с лекар, ако симптомите продължават.

По отношение на първа алинея, буква а), ако хомеопатичният ~~лекарствен~~ продукт е съставен от два или повече хомеопатични източника, научните наименования на източниците върху етикета могат да бъдат допълнени със свободно избрано име. **[Изм. 260]**

2. Независимо от разпоредбите на параграф 1 държавите членки могат да изискват използването на определен вид етикети, в които се посочва:

а) цената на хомеопатичния ~~лекарствен~~ продукт; **[Изм. 261]**

б) условията на възстановяване на разходите от органите за социална сигурност.

Член 131

Реклама на хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти **[Изм. 262]**

1. Глава XIII се прилага за всички хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти. **[Изм. 263]**

2. Чрез дерогация от параграф 1 член 176, параграф 1 не се прилага за ~~лекарствените~~***хомеопатичните*** продукти, посочени в член 126, параграф 1. **[Изм. 264]**

Въпреки това при рекламирането на такива хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти може да се използва само информацията, посочена в член 130, параграф 1. **[Изм. 265]**

Член 132

Обмен на информация относно хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти **[Изм. 266]**

Държавите членки обменят помежду си цялата информация, необходима за гарантиране на качеството и безопасността на хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти, произведени и предлагани на пазара на Съюза, и по-специално информацията, посочена в членове 202 и 203. **[Изм. 267]**

Член 133

Други изисквания за хомеопатичните ~~лекарствени~~ продукти **[Изм. 268]**

1. За хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти, различни от посочените в член 126, параграф 1, се издава разрешение за търговия в съответствие с членове 6 и 9—14 и се поставя етикет в съответствие с глава VI. **[Изм. 269]**

2. ~~Всяка~~ Държава членка може да ~~въвежда~~***въведе*** или да ~~прилага~~***запази*** на своята територия специфични правила за неклиничните ~~тестове~~***изпитвания*** и клиничните изследвания на хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти, различни от посочените в член 126, параграф 1, ~~съгласно~~***в съответствие с*** принципите и ~~спецификата на хомеопатичната медицина~~***характеристиките на хомеопатията***, практикувана в ~~съответната~~***тази*** държава членка. **[Изм. 270]**

В този случай съответната държава членка уведомява Комисията за действащите специфични правила.

3. Глава IX се прилага за всички хомеопатични ~~лекарствени~~ продукти, с изключение на посочените в член 126, параграф 1. Глава XI, глава XII, раздел 1 и глава XIV се прилагат за всички хомеопатични лекарствени продукти. **[Изм. 271]**

Раздел 2

Специални разпоредби, приложими за традиционните растителни лекарствени продукти

Член 134

Опростена процедура за регистрация на традиционни растителни лекарствени продукти

1. На опростена процедура за регистрация („регистрация на основание традиционна употреба“) подлежат растителните лекарствени продукти, които отговарят на всички изброени по-долу условия:

а) имат терапевтични показания, характерни единствено за традиционните растителни лекарствени продукти, които поради своя състав и приложение са предназначени и създадени за употреба без наблюдение от лекар с цел диагностика, назначаване или проследяване на лечението;

б) предназначени са единствено за приложение в определена концентрация и дозировка;

в) представляват препарати за перорално приложение, външно приложение или инхалиране;

г) периодът на традиционна употреба, посочен в член 136, параграф 1, буква в), е изтекъл;

д) данните за традиционната употреба на растителния лекарствен продукт, посочен в член 136, параграф 1, буква в), са достатъчни.

Данните за употребата на лекарствен продукт, посочен в първа алинея, буква д), се считат за достатъчни, когато се доказва, че растителният лекарствен продукт не е вреден при определените условия на употреба и фармакологичните ефекти или ефикасността на растителния лекарствен продукт, установени въз основа на дългогодишна употреба и опит, са убедителни.

2. Независимо от разпоредбите на член 4, параграф 1, точка 64 наличието в растителния лекарствен продукт на витамини или минерали, чиято безопасност е надлежно документирана, не представлява пречка за регистрацията на продукта съгласно параграф 1, при положение че действието на витамините и минералите е спомагателно спрямо действието на растителните активни вещества по отношение на конкретното(ите) заявено(и) терапевтично(и) показание(я).

3. Въпреки това, в случай че компетентните органи преценят, че растителен лекарствен продукт, който отговаря на условията, определени в параграф 1 („традиционен растителен лекарствен продукт“), покрива критериите за издаване на национално разрешение за търговия в съответствие с член 5 или за опростена регистрация в съответствие с член 126, разпоредбите на настоящия раздел не се прилагат.

Член 135

Подаване на досие за традиционен растителен лекарствен продукт

1. Заявителят и притежателят на регистрация на основание традиционна употреба са установени в Съюза.

2. С цел получаване на регистрация на основание традиционна употреба, заявителят подава заявление до компетентния орган на съответната държава членка.

Член 136

Изисквания за заявление за регистрация на основание традиционна употреба

1. Заявление за регистрация на основание традиционна употреба се придружава от:

а) данните и документацията:

i) посочени в точки 1, 2, 3, 5—9, 16 и 17 от приложение I,

ii) резултатите от фармацевтичните тестове, посочени в приложение I,

iii) кратка характеристика на продукта, без клиничните данни, посочени в приложение V,

iv) за комбинации, посочени в член 4, параграф 1, точка 64 или в член 134, параграф 2 — информацията, посочена в член 134, параграф 1, първа алинея, буква д), свързана със самата комбинация; ако отделните активни вещества не са достатъчно познати, данните се отнасят и за тях;

б) всяко национално разрешение за търговия или регистрация, получени от заявителя в друга държава членка или в трета държава с цел пускане на растителния лекарствен продукт на пазара, както и подробности за всяко решение за отказ за издаване на национално разрешение за търговия или регистрация, било то в Съюза или в трета държава, заедно с мотивите за това решение;

в) библиографски данни или становища на експерти, които доказват, че съответният растителен лекарствен продукт или съответстващ на него лекарствен продукт е с най-малко 30-годишна медицинска употреба преди датата на подаване на заявлението, от които най-малко 15 години в рамките на Съюза;

г) библиографски обзор на данните относно безопасността, придружени от експертен доклад, а при отправено допълнително искане от страна на компетентния орган на държавата членка — данни, необходими за оценка на безопасността на растителния лекарствен продукт.

За целите на първа алинея, буква в), по искане на държавата членка, в която е подадено заявлението за регистрация на основание традиционна употреба, работната група по растителните лекарствени продукти изготвя становище относно наличието на достатъчно доказателства за дългогодишната употреба на растителния лекарствен продукт или на съответстващия на него растителен лекарствен продукт, както е посочено в първа алинея, буква в). Държавата членка внася съответната документация в подкрепа на препратения за разглеждане въпрос.

За целите на първа алинея, буква г), ако отделните активни вещества не са достатъчно познати, данните, посочени в първа алинея, буква а), подточка iv), се отнасят и за тях.

Приложение II се прилага по аналогия за данните и документите, посочени в първа алинея, буква а).

2. Изискването да се докаже, че растителният лекарствен продукт има най-малко 30-годишна медицинска употреба, посочено в параграф 1, първа алинея, буква в), е изпълнено дори когато предлагането на продукта на пазара не се е основавало на конкретно разрешение за търговия. То е изпълнено и когато броят или количеството на съставките на растителния лекарствен продукт е намален(о) през посочения период.

3. Когато растителният лекарствен продукт е бил в употреба в Съюза в продължение на по-малко от 15 години, но иначе отговаря на условията за регистрация на основание традиционна употреба съгласно параграф 1, компетентният орган на държавата членка, в която е подадено заявлението за регистрация на основание традиционна употреба, отнася заявлението за традиционния растителен лекарствен продукт за разглеждане от работната група по растителните лекарствени продукти и представя съответната документация в негова подкрепа.

Работната група по растителните лекарствени продукти преценява дали са спазени другите критерии за регистрация на основание традиционна употреба, посочени в член 134, различни от периода на традиционна употреба. Ако работната група по растителните лекарствени продукти прецени, че е възможно, тя изготвя монография на Съюза за растенията с медицинска употреба, както е посочено в член 141, параграф 3, която се взема предвид от компетентния орган на държавата членка при вземането на окончателното решение по заявлението за регистрация на основание традиционна употреба.

Член 137

Прилагане на процедурата по взаимно признаване по отношение на традиционните растителни лекарствени продукти

1. Глава III, раздели 3—5 се прилагат по аналогия за регистрациите на основание традиционна употреба, издадени в съответствие с член 134, при условие че:

а) е изготвена монография на Съюза за растенията с медицинска употреба съгласно член 141, параграф 3; или

б) традиционният растителен лекарствен продукт е съставен от растителни вещества, растителни препарати или комбинации от тях, включени в списъка, посочен в член 139.

2. За традиционните растителни лекарствени продукти, които не са обхванати от параграф 1, при оценка на заявленията за регистрация на основание традиционна употреба компетентният орган на всяка държава членка взема надлежно предвид регистрациите, издадени от компетентния орган на друга държава членка в съответствие с настоящия раздел.

Член 138

Отказ за регистрация на традиционни растителни лекарствени продукти

1. Регистрацията на основание традиционна употреба се отказва, ако заявлението не отговаря на разпоредбите на членове 134, 135 или 136 или ако е изпълнено някое от следните условия:

а) качественият или количественият състав не отговаря на заявения;

б) терапевтичните показания не отговарят на условията, определени в член 134;

в) традиционният растителен лекарствен продукт може да бъде вреден при нормални условия на употреба;

г) данните относно традиционната употреба са недостатъчни, особено ако фармакологичните ефекти или ефикасността, установени въз основа на дългогодишна употреба и опит, не са убедителни;

д) фармацевтичното качество не е доказано по задоволителен начин.

2. Компетентните органи на държавите членки уведомяват заявителя, Комисията и всеки компетентен орган на държава членка, който поиска, за всяко взето от тях решение за отказ на регистрация на основание традиционна употреба, както и за мотивите за отказа.

Член 139

Списък на растителните вещества, растителните препарати и комбинации от тях

1. Комисията приема актове за изпълнение с цел установяване на списък на растителните вещества, препарати и комбинации от тях, които да се използват в традиционни растителни лекарствени продукти, като взема предвид проекта на списъка, изготвен от работната група по растителните лекарствени продукти. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2. Списъкът съдържа терапевтичното показание, определената концентрация и дозировка и пътя на въвеждане на всяко растително вещество, както и всяка друга информация, необходима за безопасната употреба на растителното вещество като традиционен растителен лекарствен продукт.

2. Ако заявлението за регистрация на основание традиционна употреба се отнася за растително вещество, препарат или комбинация от тях, съдържащи се в списъка, посочен в параграф 1, данните, посочени в член 136, параграф 1, букви б), в) и г), не се изискват и член 138, параграф 1, букви в) и г) не се прилагат.

3. Ако растително вещество, препарат или комбинация вече не фигурира в списъка, посочен в параграф 1, регистрацията съгласно параграф 2 на растителни лекарствени продукти, съдържащи това вещество, се отменя, освен ако в срок от три месеца не бъдат представени данните и документите, посочени в член 136, параграф 1.

Член 140

Други изисквания за традиционните растителни лекарствени продукти

1. Член 1, параграф 5, букви а) и б) и член 1, параграф 10, буква в), членове 6—8, 29, 30, 44, 46, 90, 155, член 188, параграфи 1 и 11, членове 191, 195, 196, 198, член 199, параграф 2, членове 202, 203 и 204 и глави IX и XI от настоящата директива, както и Директива 2003/94/ЕО ([51]) на Комисията се прилагат mutadis mutandis за регистрации на основание традиционна употреба, предоставени съгласно настоящия раздел.

2. В допълнение към изискванията, определени в членове 63—66, 70—79 и в приложение IV, върху етикета и в листовката на традиционен растителен лекарствен продукт се посочва, че:

а) продуктът представлява традиционен растителен лекарствен продукт, предназначен за употреба при посоченото(ите) терапевтична(и) показание(я) единствено въз основа на дългогодишната му употреба; и

([51]) Директива 2003/94/ЕО на Комисията от 8 октомври 2003 г. относно установяване на принципи и насоки за добра производствена практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба и изпитваните лекарствени продукти за хуманна употреба (ОВ L 262, 14.10.2003 г., стр. 22).

б) потребителят следва да се консултира с лекар или ~~е~~ квалифицирано медицинско лице, ако симптомите продължават по време на употребата на традиционния растителен лекарствен продукт или ако се ~~прояви неотбелязан в листовката неблагоприятни~~***появят нежелани*** последици. ***както и*** **[Изм. 272]**

ба) ползвателят се консултира с лекар или квалифицирано медицинско лице за информация относно възможни противопоказания или фармакологични взаимодействия с други лекарства. **[Изм. 273]**

Всяка държава членка може да поиска върху етикета или в листовката да се посочва също естеството на въпросната традиционна употреба.

3. В допълнение към изискванията, посочени в глава XIII, ~~във~~ всяка реклама на традиционен растителен лекарствен продукт, регистриран съгласно настоящия раздел, ~~се посочва~~***трябва да съдържа*** следното ***изявление***: традиционен растителен лекарствен продукт, предназначен за употреба при посоченото(ите) терапевтично(и) показание(я) единствено въз основа на дългогодишната му употреба. ***За повече информация се консултирайте с медицински специалист.*** **[Изм. 274]**

Член 141

Работна група по растителните лекарствени продукти

1. Създава се работна група по растителните лекарствени продукти, както е посочено в член 142 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]. Работната група е част от Агенцията и има следната компетентност:

а) по отношение на регистрациите на основание традиционна употреба:

i) да изпълнява задачите, произтичащи от член 136, параграфи 1 и 3,

ii) да изпълнява задачите, произтичащи от член 137,

iii) да изготви проект за списък на растителните вещества, препарати и комбинациите от тях, както е посочено в член 139, параграф 1,

iv) да изготвя монографии на Съюза за традиционни растителни лекарствени продукти, както е посочено в параграф 3;

б) по отношение на издаването на разрешения за търговия за растителни лекарствени продукти — да изготвя монографии на Съюза за растителни лекарствени продукти, както е посочено в параграф 3;

в) по отношение на сезирането на Агенцията съгласно глава III, раздел 5 или член 95 във връзка с традиционните растителни лекарствени продукти, посочени в член 134 — да изпълнява задачите, определени в член 41;

г) когато въпрос, засягащ други лекарствени продукти, съдържащи растителни вещества, различни от лекарствените продукти с традиционна употреба, бъде отнесен до Агенцията съгласно глава III, раздел 5 или член 95 — да дава становище относно растителното вещество, когато е целесъобразно.

Подходящата координация с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба се осигурява чрез процедура, която се определя от изпълнителния директор на Агенцията в съответствие с член 145, параграф 10 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004].

2. Всяка държава членка определя един член и един заместник в работната група по растителните лекарствени продукти с мандат три години с възможност за подновяване.

Заместниците представляват членовете и гласуват от тяхно име в тяхно отсъствие. Членовете и заместниците се избират в зависимост от функциите и опита им при оценяването на растителни лекарствени продукти и представляват компетентните органи на държавите членки.

Членовете на работната група по растителните лекарствени продукти могат да бъдат придружавани от експерти в конкретни научни или технически области.

3. Работната група по растителните лекарствени продукти изготвя монографии на Съюза за растителните лекарствени продукти във връзка със заявленията, подадени съгласно член 13, както и за традиционните растителни лекарствени продукти.

След изготвянето им монографиите на Съюза за растенията с медицинска употреба се вземат предвид от компетентните органи на държавите членки при разглеждането на заявления. До изготвянето на такава монография на Съюза за растенията с медицинска употреба може да се ползват други подходящи монографии, публикации или данни.

След изготвянето на нова монография на Съюза за растенията с медицинска употреба притежателят на регистрацията на основание традиционна употреба преценява дали е необходимо съответно да се промени регистрационното досие. Притежателят на регистрацията на основание традиционна употреба уведомява компетентния орган на съответната държава членка за всяка такава промяна.

Изготвените монографии за растенията с медицинска употреба се публикуват.

4. Разпоредбите на член 146, параграфи 3—5 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], приложими за работната група, се прилагат по аналогия и за работната група по растителните лекарствени продукти.

5. Работната група по растителните лекарствени продукти изготвя свой процедурен правилник.

Глава XI

Производство и внос

Раздел 1

Производство и внос на лекарствени продукти

Член 142

Разрешение за производство

1. Държавите членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че за производството на лекарствени продукти на тяхната територия се изисква разрешение („разрешение за производство“). Разрешение за производство се изисква и ако произведените лекарствени продукти са предназначени за износ.

2. Разрешението за производство, посочено в параграф 1, се изисква както за цялостно, така и за частично производство, а също и за различните процеси на разфасоване, опаковане или изготвяне на формата на представяне.

3. Чрез дерогация от параграф 2 разрешение за производство не се изисква за следното:

а) подготовка, разфасоване, промени в опаковката или във формата на представяне, когато тези процеси се извършват единствено с цел продажба на дребно ***и доставка в болници,*** от фармацевти в аптеки, отпускащи лекарства, или от лица, законно оправомощени в държавите членки да извършват такива процеси**-;** или **[Изм. 275]**

б) децентрализирани обекти, в които се извършват етапи на производството или изпитването под отговорността на квалифицираното лице на централен обект, посочено в член 151, параграф 3.

4. Разрешение за производство се изисква и за внос на лекарствени продукти, идващи от трети държави в държава членка.

Настоящата глава, член 195, параграф 5 и член 198 се прилагат за вноса на лекарствени продукти от трети държави.

5. Държавите членки въвеждат информацията относно разрешението за производство, посочено в параграф 1, в базата данни на Съюза, посочена в член 188, параграф 15.

Член 143

Изисквания за разрешение за производство

1. За да получи разрешение за производство, заявителят подава заявление по електронен път до компетентния орган на съответната държава членка.

Заявлението съдържа следните данни:

а) лекарствените продукти, лекарствените форми и производствените операции, които ще се произвеждат, внасят или извършват, както и мястото, където ще се извършва дейността;

б) доказателство, че за производството или вноса на горепосоченото заявителите имат на разположение подходящи и достатъчни помещения, техническо оборудване и съоръжения за контрол, отговарящи на законовите изисквания, които съответната държава членка е установила по отношение на производството, контрола и съхраняването на лекарствени продукти в съответствие с член 8;

в) доказателство, че заявителите имат на разположение поне едно квалифицирано лице по смисъла на член 151;

г) пояснение дали обектът е централният обект, отговорен за надзора на децентрализираните обекти.

2. Заявителят предоставя по електронен път данни в подкрепа на горепосоченото в заявлението си.

Член 144

Издаване на разрешение за производство

1. Официалните представители на компетентния орган на съответната държава членка извършват инспекция, за да се уверят в точността на данните, включени в заявлението, подадено в съответствие с член 143.

Когато точността на данните бъде потвърдена в съответствие с първа алинея и не по-късно от 90 дни след получаване на заявлението, подадено в съответствие с член 143, компетентният орган на държавата членка издава или отказва разрешение за производство.

2. С цел да гарантира надлежното представяне на данните, посочени в член 143, компетентният орган на държавата членка може да издаде разрешение за производство при определени условия.

За централните обекти разрешението за производство включва писмено потвърждение за всеки децентрализиран обект, че производителят на лекарствения продукт проверява спазването на принципите на добрата производствена практика, посочени в член 160, като извършва редовни одити в съответствие с член 147, параграф 1, първа алинея, буква е).

3. Разрешението за производство се прилага само за лекарствените продукти, лекарствените форми, производствените операции и помещенията, посочени в заявлението, както и за помещенията на съответния централен обект, когато в децентрализирани обекти, регистрирани в съответствие с член 148, се извършват децентрализирани дейности по производство или изпитване.

Член 145

Промени в разрешение за производство

Ако притежателят на разрешение за производство поиска промяна в данните, посочени в член 143, параграф 1, втора алинея, компетентният орган на държавата членка изменя разрешението за производство не по-късно от 30 дни от искането. В изключителни случаи този срок може да бъде удължен до 90 дни.

Член 146

Искане за допълнителна информация

Компетентният орган на държавата членка може да изиска от заявителя да представи допълнителна информация за данните, предоставени съгласно член 143, параграф 1, и за квалифицираното лице, посочено в член 151; когато компетентният орган на държавата членка отправи такова искане, сроковете, посочени в член 144, параграф 1, втора алинея и в член 145, спират да текат до предоставянето на допълнителната информация.

Член 147

Задължения на притежателя на разрешението за производство

1. Държавите членки гарантират, че притежателите на разрешения за производство:

а) разполагат с персонал, който отговаря на законовите изисквания, действащи в държавата членка, както по отношение на производството, така и по отношение на контрола;

б) изхвърлят лекарствените продукти, за които е издадено разрешение за търговия, само в съответствие със законодателството на държавите членки;

в) уведомяват предварително компетентния орган на държавата членка за всички промени, които желаят да направят в данните, предоставени в съответствие с член 143;

г) разрешават на официалните представители на компетентния орган на държавата членка достъп по всяко време до своите помещения, и до помещенията на централния или на децентрализирания обект, когато в децентрализирани обекти се извършват дейности по производство или изпитване, свързани с централен обект;

д) дават възможност на квалифицираните лица, посочени в член 151, да изпълняват задълженията си, когато е целесъобразно, и в децентрализирани обекти, например като предоставят на тяхно разположение всички необходими ресурси;

е) спазват принципите на добрата производствена практика за лекарствените продукти във всеки съответен обект и по всяко време;

ж) използват само активни вещества, които са произведени в съответствие с добрата производствена практика за активните вещества и се разпространяват в съответствие с добрите дистрибуторски практики за активните вещества;

з) уведомяват незабавно компетентния орган на държавата членка и притежателя на разрешението за търговия, ако получат информация, че лекарствени продукти, които попадат в обхвата на тяхното разрешение за производство, са фалшифицирани или има съмнения, че са фалшифицирани, независимо от начина на разпространението им;

и) проверяват дали производителите, вносителите или търговците, от които получават активни вещества, са регистрирани от компетентния орган на държавата членка, в която са установени; и

й) проверяват автентичността и качеството на активните и на помощните вещества.

***йа) използват подходяща система за пречистване на отпадъчни води;* [Изм. 276]**

***йб) спазват относимите мерки за ограничаване на риска, установени в съответствие с член 22.* [Изм. 277]**

По отношение на първа алинея, буква в) компетентният орган на държавата членка при всички случаи се уведомява незабавно, ако квалифицираното лице, посочено в член 143, параграф 1, буква в) и в член 151, бъде сменено неочаквано.

За целите на букви е) и ж) притежателите на разрешения за производство проверяват спазването на добрата производствена практика и на добрите дистрибуторски практики от страна съответно на производителя и на търговците на активни вещества, като извършват проверки в обектите за производство и търговия на производителя и на търговците на активни вещества. Притежателите на разрешения за производство проверяват спазването самостоятелно или чрез субект, действащ от тяхно име по силата на договор.

2. Притежателят на разрешението за производство гарантира, че помощните вещества са подходящи за употреба в лекарствени продукти, като установява наличието на подходяща добра производствена практика въз основа на официална оценка на риска.

3. Притежателят на разрешението за производство гарантира прилагането на подходящата добра производствена практика, установена в съответствие с параграф 2. Притежателят на разрешението за производство документира мерките, предприети в съответствие с параграфи 1 и 2.

Член 148

Процес на регистрация и вписване на децентрализирани обекти

1. Притежателят на разрешението за производство на централния обект регистрира всички свои децентрализирани обекти в съответствие с разпоредбите на настоящия член.

2. Притежателят на разрешението за производство на централния обект изисква от компетентния орган на държавата членка, в която е установен децентрализираният обект, да регистрира децентрализирания обект.

3. Притежателят на разрешението за търговия може да започне дейност в децентрализирания обект, свързана с централния обект, само когато децентрализираният обект е регистриран в базата данни на Съюза, посочена в член 188, параграф 15, и компетентният орган на държавата членка, в която се намира децентрализираният обект, е създал хипервръзка в базата данни към разрешението на съответния централен обект.

4. Компетентният орган на държавата членка, в която е установен децентрализираният обект, отговаря в съответствие с член 188 за надзора на дейностите по производство и изпитване, извършвани в децентрализирания обект.

5. За целите на параграф 2 притежателят на разрешението за производство на централния обект подава формуляр за регистрация, който включва най-малко следната информация:

а) наименование или фирма и постоянен адрес на децентрализирания обект и доказателство за установяване в Съюза;

б) лекарствените продукти, които подлежат на етапи на производство или изпитване в децентрализирания обект, включително дейностите по производство или изпитване, които трябва да се извършват за тези лекарствени продукти;

в) данни относно помещенията на децентрализирания обект и техническото оборудване за извършване на съответните дейности;

г) данните на разрешението за производство на централния обект;

д) писменото потвърждение съгласно член 144, параграф 2, втора алинея, че производителят на лекарствения продукт проверява спазването на принципите на добрата производствена практика, посочени в член 160, като извършва одити.

6. Компетентният орган на държавата членка, упражняваща надзор върху децентрализирания обект съгласно параграф 4, може да реши да извърши инспекция, както е посочено в член 188, параграф 1, първа алинея, буква а). В такива случаи този компетентен орган си сътрудничи с компетентния орган на държавата членка, отговорна за надзора на централния обект.

7. След регистрирането на децентрализирания обект съгласно параграф 2 притежателят на разрешението за производство на централния обект вписва регистрирания децентрализиран обект в разрешението за производство на централния обект.

8. Компетентният орган на държавата членка, упражняващ надзор върху децентрализирания обект съгласно параграф 4, си сътрудничи със съответните органи, отговорни за надзора на дейностите по производство или изпитване съгласно други актове на Съюза, по отношение на следното:

а) лекарствени продукти, произведени в децентрализиран обект, чието изпитване или производство включва използване на суровини, лекарствени продукти, уредени съгласно други относими актове от правото на Съюза, или лекарствени продукти, предназначени да бъдат комбинирани с медицински изделия;

б) когато се извършват специфични дейности по производство или изпитване на лекарствени продукти, съдържащи, състоящи се или получени от вещества от човешки произход, за които се прилагат специфични дейности по производство или изпитване в рамките на децентрализиран обект, за който е издадено разрешение и съгласно [Регламента относно ВЧП].

9. Когато е уместно, компетентните органи на държавата членка, упражняващи надзор върху централните и децентрализираните обекти, ~~могат да~~ поддържат връзка с компетентния орган на държавата членка, отговорна за надзора на разрешението за търговия. **[Изм. 278]**

Член 149

Условия, свързани с показателите за безопасност

1. Показателите за безопасност, посочени в приложение IV, не се премахват, нито се закриват частично или изцяло, освен ако са изпълнени следните условия:

а) притежателят на разрешението за производство проверява, преди частично или напълно да премахне или закрие показателите за безопасност, дали съответният лекарствен продукт е автентичен и дали не е бил подправен;

б) притежателят на разрешението за производство изпълнява изискванията на приложение IV, като заменя тези показатели за безопасност с показатели за безопасност, равностойни на тях, що се отнася до възможността за проверка на автентичността, идентификация и осигуряване на доказателства за подправянето на лекарствения продукт. Тази замяна се извършва, без да се отваря първичната опаковка.

Показателите за безопасност се считат за равностойни, ако:

i) отговарят на изискванията, определени в делегираните актове, приети в съответствие с член 67, параграф 2, и

ii) са също толкова ефективни, що се отнася до проверката на автентичността и идентификацията на лекарствените продукти и осигуряването на доказателства за подправянето на лекарствените продукти;

в) замяната на показателите за безопасност се извършва в съответствие с приложимата добра производствена практика за лекарствени продукти; и

г) замяната на показателите за безопасност подлежи на надзор от страна на компетентния орган на държавата членка.

2. Притежателите на разрешения за производство, включително тези, които изпълняват дейностите, посочени в параграф 1, се считат за производители и следователно носят отговорност за вреди в случаите и при условията, предвидени в Директива 85/374/ЕИО.

Член 150

Потенциално фалшифицирани лекарствени продукти

1. Чрез дерогация от член 1, параграф 2 и без да се засяга глава XII, раздел 1, държавите членки предприемат необходимите мерки, за да предотвратят пускането в обращение на лекарствени продукти, които са въведени в Съюза, но не са предназначени за пускане на пазара на Съюза, когато има достатъчно основания за съмнения, че тези продукти са фалшифицирани.

2. Държавите членки организират срещи с участието на организации на пациентите и на потребителите и ако е необходимо — на служители по правоприлагането на държавите членки, с цел съобщаването на публична информация за действията, предприети в областта на предотвратяването и правоприлагането за борба срещу фалшифицирането на лекарствени продукти.

3. С цел да се установи какви са необходимите мерки, посочени в параграф 1, на Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да допълни параграф 1, като определи критериите, които трябва да се вземат предвид, и проверките, които трябва да се извършват, при оценката на потенциално фалшифицираните лекарствени продукти, въведени в Съюза, но непредназначени за пускане на пазара.

Член 151

Наличие на квалифицирано лице

1. Държавите членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че притежателят на разрешение за производство разполага постоянно и непрекъснато с поне едно квалифицирано лице, пребиваващо и извършващо дейност в Съюза, в съответствие с условията, определени в член 152, което отговаря по-специално за изпълнението на задълженията, посочени в член 153.

2. Притежател на разрешение за производство, който е физическо лице и отговаря в лично качество на условията, определени в приложение III, може да поеме отговорността, посочена в параграф 1.

3. Когато разрешението за производство се предоставя на централен обект, посочен в заявлението съгласно член 144, параграф 3, квалифицираното лице, посочено в параграф 1, отговаря и за изпълнението на задълженията, определени в член 153, параграф 4, по отношение на децентрализираните обекти.

Член 152

Квалификация на квалифицираното лице

1. Държавите членки гарантират, че квалифицираното лице, посочено в член 151, отговаря на условията за квалификация, установени в приложение III.

2. Притежателят на разрешението за производство и квалифицираното лице гарантират, че придобитият практически опит е подходящ за видовете продукти, които ще бъдат сертифицирани.

3. Компетентният орган на държавата членка може да установи подходящи административни процедури, за да провери дали квалифицирано лице, посочено в параграф 1, отговаря на условията, определени в приложение III.

Член 153

Отговорности на квалифицираното лице

1. Държавите членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че при спазване на процедурите, посочени в член 154, и без да се засягат отношенията му с притежателя на разрешението за производство, квалифицираното лице, посочено в член 151, носи отговорност да следи:

а) за лекарствени продукти, произведени в рамките на съответните държави членки — че всяка производствена партида от лекарствени продукти е произведена и проверена в съответствие със законите, действащи в тази държава членка, и в съответствие с изискванията на разрешението за търговия;

б) за лекарствени продукти, внесени от трети държави, независимо дали са произведени в Съюза — че всяка производствена партида е преминала в държава членка през пълен качествен анализ, през количествен анализ най-малко на всички активни вещества и през всички други тестове или проверки, необходими, за да се гарантира качеството на лекарствените продукти в съответствие с изискванията на разрешението за търговия.

За лекарствени продукти, предназначени за пускане на пазара на Съюза, квалифицираното лице, посочено в член 151, гарантира, че показателите за безопасност, посочени в приложение IV, са нанесени върху опаковката.

Партидите от лекарствени продукти, които са преминали през контрола, посочен в първа алинея, буква б), в дадена държава членка, се освобождават от този контрол, ако се предлагат на пазара в друга държава членка и се придружават от доклади за контрол, подписани от квалифицираното лице.

2. За лекарствени продукти, внесени от трета държава, когато Съюзът е постигнал подходяща договореност с държавата износител, за да се гарантира, че производителят прилага стандарти за добра производствена практика, които са най-малко равностойни на установените от Съюза, и че контролът, посочен в параграф 1, първа алинея, буква б), е извършен в държавата износител, квалифицираното лице може да бъде освободено от отговорност за извършването на този контрол.

3. Във всички случаи, и по-специално когато лекарствените продукти се пускат за продажба, квалифицираното лице удостоверява в регистър или в равностоен формат, предвиден за тази цел, че всяка производствена партида отговаря на разпоредбите на настоящия член; посоченият регистър или равностойният формат текущо се актуализира при извършване на операции и остава на разположение на официалните представители на компетентния орган на държавата членка за периода, определен в разпоредбите на съответната държава членка, и във всеки случай поне за пет години.

4. За целите на член 151, параграф 3 квалифицираното лице също така:

а) упражнява надзор, така че дейностите по производство или изпитване, извършвани в децентрализираните обекти, да съответстват на принципите на съответните добри производствени практики, посочени в член 160, и на разрешението за търговия;

б) предоставя писмено потвърждение, както е посочено в член 144, параграф 2, втора алинея;

в) изпраща уведомление на компетентния орган на държавата членка, в която е установен децентрализираният обект, със списък на промените, които са настъпили по отношение на информацията, предоставена във формуляра за регистрация, подаден съгласно член 148, параграф 5.

Всички промени, които могат да окажат въздействие върху качеството или безопасността на лекарствените продукти, които се произвеждат или изпитват в децентрализирания обект, трябва да бъдат съобщавани незабавно.

На Комисията се предоставя правомощието да приеме делегиран акт в съответствие с член 215, за да допълни първа алинея, буква в), като уточни уведомлението, извършвано от квалифицираното лице.

Член 154

Кодекс за професионална етика

1. Държавите членки гарантират, че задълженията на квалифицираните лица, посочени в член 151, се изпълняват, като приемат подходящи административни мерки или задължават тези лица да спазват кодекс за професионална етика.

2. Държавите членки могат да предвидят временно отстраняване от длъжност на квалифицирано лице по член 151 при започване на административни или дисциплинарни процедури срещу него поради неизпълнение на задълженията му, предвидени в член 153.

Член 155

Сертификат за износ на лекарствен продукт

1. По искане на производителя, износителя или компетентните органи на трета държава вносител, държавите членки удостоверяват, че производителят на лекарствените продукти притежава разрешение за производство. При издаването на такива сертификати държавите членки:

а) вземат предвид основните административни разпоредби на Световната здравна организация;

б) за лекарствени продукти, предназначени за износ, които вече са разрешени на тяхна територия — представят кратката характеристика на продукта, одобрена от тях в съответствие с член 43.

2. Когато производителят не притежава разрешение за търговия, той представя пред органите, отговорни за издаването на сертификата по параграф 1, декларация, в която се разяснява защо не е налице разрешение за търговия.

Раздел 2

Производство, внос и търговия с активни вещества

Член 156

Производство на активни вещества

За целите на настоящата директива производството на активни вещества, използвани в производствения процес на лекарствен продукт, включва както пълното, така и частичното производство или внос на активно вещество и различните процеси на разфасоване, опаковане или приготвяне на формата на представяне преди влагането му в лекарствен продукт, включително повторно опаковане или повторно етикетиране, които се извършват от търговец на активни вещества.

Член 157

Регистрация на вносителите, производителите и търговците с активни вещества

1. Вносителите, производителите и търговците с активни вещества, които са установени в Съюза, регистрират дейността си при компетентния орган на държавата членка, в която са установени.

2. Формулярът за регистрация, който се подава по електронен път, включва най-малко следната информация:

а) име или фирма и постоянен адрес;

б) активните вещества, които ще се внасят, произвеждат или разпространяват;

в) данни за помещенията и техническото оборудване за дейността им.

3. Лицата, посочени в параграф 1, подават формуляра за регистрация по електронен път до компетентния орган на държавата членка най-малко 60 дни преди планираното начало на дейността им.

4. Компетентният орган на държавата членка може, въз основа на оценка на риска, да реши да извърши инспекция. Ако компетентният орган на държавата членка уведоми заявителя в срок от 60 дни от получаване на формуляра за регистрация, че ще бъде извършена инспекция, дейността не започва, преди компетентният орган на държавата членка да е уведомил заявителя, че може да започне дейност. Ако в срок от 60 дни от получаването на формуляра за регистрация компетентният орган на държавата членка не е уведомил заявителя, че ще бъде извършена инспекция, заявителят може да започне дейността си.

5. Лицата, посочени в параграф 1, изпращат ежегодно на компетентния орган на държавата членка по електронен път списък с всички настъпили промени в информацията, предоставена във формуляра за регистрация. Всички промени, които могат да окажат въздействие върху качеството или безопасността на активните вещества, които се произвеждат, внасят или търгуват, трябва да бъдат съобщени незабавно.

6. Компетентният орган на държавата членка въвежда информацията, предоставена в съответствие с параграф 2, в базата данни на Съюза, посочена в член 188, параграф 15.

Член 158

Условия за внос на активни вещества

1. Държавите членки предприемат подходящи мерки, за да гарантират, че производството, вносът и търговията с активни вещества на тяхна територия, включително на активни вещества, предназначени за износ, са в съответствие с принципите на добрата производствена практика и добрите дистрибуторски практики за активни вещества, посочени в делегираните актове, приети в съответствие с член 160.

2. Активни вещества се внасят само ако са изпълнени следните условия:

а) активните вещества са произведени в съответствие с принципи на добрата производствена практика, които са най-малко равностойни на установените в Съюза съгласно член 160; и

б) активните вещества са придружени от писмено потвърждение, издадено от компетентния орган на третата държава износител, в което се посочва, че:

i) принципите на добрата производствена практика, приложими спрямо производствения обект, в който се произвежда изнасяното активно вещество, са най-малко равностойни на установените в Съюза съгласно член 160,

ii) съответният производствен обект подлежи на редовен, строг и прозрачен контрол и в него се прилага ефективно добрата производствена практика, като това включва многократни и внезапни инспекции с цел да се гарантира защита на общественото здраве, най-малко равностойна на тази в Съюза, и

iii) в случай на констатирано неспазване информацията за тези констатации се предоставя без неоправдано забавяне на Съюза от третата държава износител.

3. Условията, определени в параграф 2, буква б), не се прилагат, ако държавата износител е включена в списъка, посочен в член 159, параграф 2.

4. Условията, определени в параграф 2, буква б), могат да бъдат отменени от всеки компетентен орган на държава членка за срок, който не надвишава валидността на сертификата за добра производствена практика, издаден в съответствие с член 188, параграф 13, когато обектът, в който се произвежда активно вещество за износ, е бил инспектиран от компетентния орган на държава членка и е установено, че отговаря на принципите на добрата производствена практика, установени съгласно член 160.

Член 159

Активни вещества, внесени от трети държави

1. По искане на трета държава Комисията извършва оценка дали регулаторната рамка на тази държава, приложима за активните вещества, изнасяни в Съюза, и съответните ѝ дейности за контрол и правоприлагане осигуряват равнище на защита на общественото здраве, равностойно на това в Съюза.

Оценката се извършва под формата на преглед на съответната документация, представена по електронен път, и освен ако не съществуват договорености по член 153, параграф 2, приложими за тази област на дейност, посочената оценка включва преглед на място на регулаторната система на третата държава и ако е необходимо, наблюдение на инспекция на един или повече обекти за производство на активни вещества в третата държава.

2. Въз основа на оценката, посочена в параграф 1, Комисията може да приема актове за изпълнение с цел включване на третата държава в списък и прилагане на изискванията, посочени във втора алинея. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата по разглеждане, посочена в член 214, параграф 2.

При оценката на третата държава съгласно параграф 1 Комисията взема предвид следното:

а) правилата за добра производствена практика на тази държава;

б) честотата на инспекциите за проверка на спазването на добрата производствена практика;

в) ефективността на прилагането на добрата производствена практика;

г) честотата и бързината, с която третата държава предоставя информация за производители на активни вещества, които не спазват изискванията.

3. Комисията проверява редовно дали са изпълнени условията, посочени в параграф 1. Първата проверка се извършва не по-късно от 3 години след включването на третата държава в списъка, посочен в параграф 2.

4. Комисията извършва оценката, посочена в параграф 1, и проверката, посочена в параграф 3, в сътрудничество с Агенцията и с компетентните органи на държавите членки.

Раздел 3

Принципи на добрата производствена практика и на добрите дистрибуторски практики

Член 160

Правила, приложими за лекарствените продукти и за активните вещества

На Комисията ~~може~~***се предоставя правомощието*** да приема ***делегирани*** актове ~~за изпълнение~~ в съответствие с член ~~214, параграф 2~~***215***, за да допълни настоящата директива, като ~~определи~~***уточни следното***: **[Изм. 279]**

а) принципите на добрата производствена практика и на добрите дистрибуторски практики за лекарствени продукти, допълнени, когато е уместно, от специфични мерки, приложими по-специално към лекарствените форми, лекарствените продукти или производствените дейности в съответствие с принципите на доброто производство;

б) принципите на добрата производствена практика и на добрите дистрибуторски практики за активни вещества.

ба) терките за намаляване на отрицателните последици за околната среда от производството на лекарствени продукти. **[Изм. 280]**

Когато е уместно, тези принципи се определят в съответствие с принципите на добрите практики, установени съгласно всяка друга правна рамка на Съюза.

Член 161

Правила, приложими за помощните вещества

На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215, за да допълни настоящата директива по отношение на официалната оценка на риска с цел установяване на подходящата добра производствена практика за помощните вещества, посочена в член 147, параграф 2. При тази оценка на риска се отчитат изискванията и на други подходящи системи за качество, източникът и предназначението на помощните вещества, както и недостатъци по отношение на качеството в миналото.

Глава XII

Търговия на едро и продажба от разстояние

Раздел 1

Търговия на едро и посредничество в областта на лекарствените продукти

Член 162

Търговия на едро с лекарствени продукти

1. Без да се засягат разпоредбите на член 5, държавите членки предприемат всички необходими действия, за да гарантират, че на тяхната територия се търгува само с лекарствени продукти, за които е издадено разрешение за търговия в съответствие с правото на Съюза.

2. В случай на търговия на едро, включително съхранение, лекарствените продукти са обхванати от централизирано разрешение за търговия или от национално разрешение за търговия.

3. Търговците, които възнамеряват да внесат лекарствен продукт от друга държава членка, уведомяват притежателя на разрешението за търговия и компетентния орган на държавата членка, в която ще се внася лекарственият продукт, за намерението си да внесат този лекарствен продукт.

4. В случай на лекарствени продукти обхванати от национално разрешение за търговия, уведомлението до компетентния орган на държавата членка, посочено в параграф 3, не засяга допълнителните процедури, предвидени в законодателството на тази държава членка, нито таксите, дължими на компетентния орган на държавата членка за разглеждане на уведомлението.

5. В случай на лекарствени продукти, обхванати от централизирано разрешение за търговия, търговецът подава същото уведомление, посочено в параграф 3, до Агенцията, която ще има за задача да провери спазването на условията, предвидени в правото на Съюза в областта на лекарствените продукти и в разрешенията за търговия. За тази проверка на Агенцията се заплаща такса.

Член 163

Разрешение за търговия на едро с лекарствени продукти

1. Компетентният орган на съответната държава членка предприема всички подходящи мерки, за да гарантира, че за търговията на едро с лекарствени продукти се изисква разрешение за извършване на дейност като търговец на едро с лекарствени продукти („разрешение за търговия на едро“). В разрешението за търговия на едро се посочват помещенията, ~~лекарствените~~***категориите лекарствени*** продукти и операциите по търговия на едро, за които то е валидно. **[Изм. 281]**

2. Когато лица, притежаващи разрешение или имащи право да доставят лекарствени продукти на населението, могат съгласно националното право да извършват и търговия на едро, тези лица подлежат на разрешението, предвидено в параграф 1.

3. Разрешението за производство, което се изисква съгласно член 142, включва разрешение за търгуване на едро с лекарствените продукти, за които се отнася. Разрешението за търговия на едро не освобождава от задължението, установено в член 142, да се притежава разрешение за производство и да се спазват условията, определени в това отношение, дори когато стопанската дейност, свързана с производството или вноса, е второстепенна.

4. Компетентният орган на съответната държава членка въвежда информацията, свързана с разрешенията за търговия на едро, в базата данни на Съюза, посочена в член 188, параграф 15.

5. Компетентният орган на държавата членка, издала разрешението за търговия на едро за помещения, намиращи се на нейната територия, гарантира, че контролът на лицата, получили разрешение да извършват дейност като търговец на едро на лекарствени продукти, и инспекциите на техните помещения се извършват с подходяща честота.

Компетентният орган на държавата членка, издала разрешението за търговия на едро, спира действието му или го отменя, ако условията за предоставянето му, посочени в член 162, вече не са изпълнени. В такъв случай държавата членка уведомява без неоправдано забавяне другите държави членки и Комисията за това.

6. Когато компетентен орган на държава членка счита, че условията за предоставяне на разрешение за търговия на едро, посочени в член 162, не са изпълнени по отношение на разрешение за търговия на едро, издадено от компетентния орган на друга държава членка, той уведомява без неоправдано забавяне Комисията и компетентния орган на другата държава членка за това. Компетентният орган на другата държава членка предприема мерките, които счита за необходими, и уведомява Комисията и компетентния орган на първата държава членка за тези мерки и причините за тях.

Член 164

Изисквания за разрешение за търговия на едро

1. За да получат разрешение за търговия на едро, заявителите подават заявление по електронен път до компетентния орган на съответната държава членка.

2. Заявлението, посочено в параграф 1, включва следните данни:

а) потвърждение и доказателство, че заявителите разполагат с подходящи и достатъчни помещения, инсталации и оборудване, за да гарантират правилното съхранение и търгуване с лекарствените продукти;

б) потвърждение и доказателство, че заявителите разполагат с подходящо обучен персонал, и по-специално с квалифицирано лице, определено за отговорно, които отговарят на условията, предвидени в законодателството на съответната държава членка;

в) ангажимент да изпълняват задълженията, възложени им съгласно разпоредбите на член 166.

Член 165

Издаване на разрешение за търговия на едро

1. Официалните представители на компетентния орган на съответната държава членка извършват инспекция, за да потвърдят точността на данните, предоставени съгласно член 164.

Когато точността на данните бъде потвърдена в съответствие с първа алинея и не по-късно от 90 дни след получаване на заявлението, подадено в съответствие с член 164, компетентният орган на държавата членка издава или отказва разрешение за търговия на едро.

2. Компетентният орган на съответната държава членка може да изиска от заявителя да предостави по електронен път цялата информация относно данните, необходима за издаване на разрешение за търговия на едро. В такъв случай срокът, определен в параграф 1, спира да тече до предоставянето на изисканата допълнителна информация.

3. Компетентният орган на държавата членка може да издаде разрешение за търговия на едро при определени условия.

4. Разрешението за търговия на едро важи само за посочените в него помещения.

Член 166

Задължения на притежателя на разрешението за търговия на едро

1. Държавите членки гарантират, че притежателите на разрешения за търговия на едро:

а) разполагат с персонал, който отговаря на законовите изисквания, действащи в държавата членка, по отношение на търговията на едро;

б) разрешават на официалните представители на компетентния орган на държавата членка достъп по всяко време до своите помещения, инсталации и оборудване, посочени в член 164, параграф 2, буква а);

в) получават, включително чрез финансови трансакции, своите доставки на лекарствени продукти само от лица, които притежават разрешение за търговия на едро в Съюза или разрешение за производство, посочено в член 163, параграф 3;

г) доставят, включително чрез финансови трансакции, лекарствени продукти само на лица, които притежават разрешения за дистрибуция на едро или имат разрешение или право да предоставят лекарствени продукти на населението;

д) уверяват се, че получените лекарствени продукти не са фалшифицирани, като проверяват показателите за безопасност върху външната опаковка в съответствие с изискванията, определени в делегираните актове, приети съгласно член 67, параграф 2, втора алинея;

е) разполагат с план за действие в извънредни ситуации, който гарантира ефективното изпълнение на всяко изземване от пазара, разпоредено от компетентните органи или извършено в сътрудничество с производителя или притежателя на разрешението за търговия за съответния лекарствен продукт;

ж) водят документация, в която се съдържа най-малко следната информация за всички лекарствени продукти, получени, изпратени или осигурени чрез посредничество:

i) датата на получаване, изпращане или осигуряване чрез посредничество на лекарствения продукт,

ii) наименованието на лекарствения продукт,

iii) количеството на лекарствения продукт, получен, доставен или осигурен чрез посредничество,

iv) наименованието и адресът на доставчика на лекарствения продукт или на получателя, според случая,

v) номерът на партидата на лекарствените продукти, поне за лекарствените продукти, върху които са нанесени показателите за безопасност, посочени в член 67;

з) поддържат документацията, посочена в буква ж), на разположение на компетентните органи на държавите членки за целите на инспекциите в продължение на пет години;

и) спазват принципите на добрите дистрибуторски практики за лекарствени продукти, установени в член 160;

й) поддържат система за качество, в която се определят отговорностите, процесите и мерките за управление на риска, свързани с техните дейности;

к) незабавно уведомяват компетентния орган на държавата членка и когато е приложимо, притежателя на разрешението за търговия за лекарствените продукти, които са получили или им се предлагат, за които са установили, че са фалшифицирани или имат съмнения, че са фалшифицирани;

л) осигуряват постоянно подходяща и непрекъсната доставка на достатъчен асортимент от лекарствени продукти, за да се отговори на изискванията на определен географски район, и извършват исканите доставки в цялата му територия в разумен срок, който се определя в националното законодателство;

м) работят в сътрудничество ***с всички заинтересовани страни, включително*** с притежателите на разрешения за търговия и с компетентните органи на държавите членки по сигурността на доставките. **[Изм. 282]**

2. Когато лекарственият продукт е получен от друг търговец на едро, притежателите на разрешения за търговия на едро, които получават продукта, проверяват дали доставящият търговец на едро спазва принципите на добрите дистрибуторски практики. Това включва проверка дали доставящият търговец на едро притежава разрешение за търговия на едро или разрешение за производство, посочено в член 163, параграф 3.

3. Когато лекарственият продукт е получен от производител или вносител, притежателите на разрешения за търговия на едро проверяват дали производителят или вносителят притежава разрешение за производство.

4. Когато лекарственият продукт е получен чрез посредничество в областта на лекарствените продукти, притежателите на разрешения за търговия на едро проверяват дали лицето, осъществяващо посредничеството, отговаря на изискванията, посочени в член 171.

Член 167

Задължение за доставка на лекарствени продукти

1. По отношение на доставката на лекарствени продукти на фармацевти и на лица, притежаващи разрешение или имащи право да доставят лекарствени продукти на населението, държавите членки не налагат на притежателя на разрешение за търговия на едро, издадено от друга държава членка, по-строги задължения, по-специално задължения за извършване на обществена услуга, отколкото тези, които налагат на лицата, на които самите те са издали разрешение да извършват равностойни дейности.

2. Търговците на едро на лекарствен продукт, пуснат на пазара в държава членка, осигуряват в рамките на своите отговорности подходящи и непрекъснати доставки на този лекарствен продукт за аптеките и лицата, притежаващи разрешение да доставят лекарствени продукти, така че се задоволяват потребностите на пациентите във въпросната държава членка.

3. Разпоредбите за изпълнение на настоящия член следва освен това да бъдат обосновани от съображения за защита на общественото здраве и да са пропорционални спрямо целта на тази защита, в съответствие с разпоредбите на Договора, най-вече по отношение на свободното движение на стоки и конкуренцията.

Член 168

Документация, придружаваща доставените лекарствени продукти

1. За всички доставки на лекарствени продукти на лице, ~~притежаващо разрешение~~***упълномощено*** или имащо право да ~~доставя~~***снабдява населението с*** лекарствени продукти ~~на населението в съответната държава членка~~***в посочените държави членки***, притежаващият разрешение търговец на едро ~~трябва да приложи~~***предоставя*** документ, ***по възможност в електронен формат,*** който ~~позволява да се установи следното~~***удостоверява***: **[Изм. 283]**

а) датата на доставка;

б) наименованието и лекарствената форма на лекарствения продукт;

в) количеството на доставения лекарствен продукт;

г) наименованието и адресът на доставчика на лекарствения продукт и на получателя;

д) номерът на партидата на лекарствените продукти, поне за продуктите, върху които са нанесени показателите за безопасност, посочени в член 67.

2. Държавите членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че лицата, притежаващи разрешение или имащи право да доставят лекарствени продукти на населението, са в състояние да предоставят информация, която позволява да се проследи пътят на разпространение на всеки лекарствен продукт.

Член 169

Национални изисквания относно търговията на едро

Разпоредбите на настоящата глава не възпрепятстват прилагането на по-строги мерки, установени от държавите членки, по отношение на търговията на едро с:

а) упойващи или психотропни вещества;

б) лекарствени продукти, получени от кръв;

в) имунологични лекарствени продукти; и

г) радиофармацевтици.

Член 170

Търговия на едро в трети държави

При търговия на едро с лекарствени продукти в трети държави не се прилагат член 162 и член 166, параграф 1, буква в).

Когато търговците на едро доставят лекарствени продукти на лица в трети държави, те гарантират, че доставките са само за лица, които притежават разрешение или имат право да получават лекарствени продукти за търговия на едро или за доставяне на населението в съответствие с приложимите правни и административни разпоредби на съответната трета държава.

Член 168 се прилага за доставянето на лекарствени продукти на лица от трети държави, които притежават разрешение или имат право да доставят лекарствени продукти на населението.

Член 171

Посредничество в областта на лекарствените продукти

1. Лицата, осъществяващи посредничество в областта на лекарствените продукти, гарантират, че лекарствени продукти, предмет на посредничество, са обхванати от валидно разрешение за търговия.

Лицата, осъществяващи посредничество в областта на лекарствените продукти, разполагат с постоянен адрес и данни за контакт на територията на Съюза, така че да се гарантира точното идентифициране, местоположение, комуникация и надзор на тяхната дейност от страна на компетентните органи на държавите членки.

За посредничеството в областта на лекарствените продукти се прилагат mutatis mutandis изискванията, предвидени в член 166, параграф 1, букви д)—й).

2. Посредничество в областта на лекарствените продукти може да се осъществява само от лица, които са регистрирани от компетентните органи на държавата членка, където е техният постоянен адрес, посочен в параграф 1, втора алинея. За да бъдат регистрирани, тези лица предоставят на компетентния орган по електронен път най-малко своето име, фирма и постоянен адрес. Те незабавно уведомяват по електронен път компетентния орган на държавата членка за всички промени в тях.

Компетентният орган на държавата членка вписва информацията, посочена в първа алинея, в регистър, който е публично достъпен.

3. Принципите, посочени в член 160, включват специални разпоредби относно посредничеството.

4. За извършването на инспекциите, посочени в член 188, отговаря държавата членка, в която е регистрирано лицето, осъществяващо посредничество в областта на лекарствените продукти.

Ако лице, осъществяващо посредничество в областта на лекарствените продукти, не отговаря на изискванията, предвидени в настоящия член, компетентният орган на държавата членка може да реши да заличи това лице от регистъра, посочен в параграф 2. В такъв случай компетентният орган на държавата членка уведомява лицето за това.

Раздел 2

Продажба от разстояние на потребителите

Член 172

Общи изисквания за продажба от разстояние

1. Без да се засяга националното законодателство, което забранява предлагането на лекарствени продукти, отпускани по лекарско предписание, за продажба от разстояние на потребителите чрез услуги на информационното общество, държавите членки гарантират, че на потребителите се предлагат лекарствени продукти за продажба от разстояние чрез услуги съгласно определението в Директива (ЕС) 2015/1535 на Европейския парламент и на Съвета ([52]), установяваща процедура за предоставянето на информация в сферата на техническите регламенти и правила относно услугите на информационното общество, при следните условия:

а) физическото или юридическото лице, което предлага лекарствените продукти, ~~притежава~~***е получило*** разрешение или ~~има~~ право да доставя лекарствени продукти на ~~потребителите, включително~~***потребители и*** от разстояние~~, в съответствие с~~ ***съгласно*** националното законодателство на държавата членка, в която е установено***, и отговаря, когато е приложило, на условията, посочени в параграф 2 от настоящия член***; **[Изм. 284]**

б) лицето, посочено в буква а), е предоставило на държавата членка, в която е установено, най-малко следната информация:

i) име или фирма и постоянен адрес на мястото на дейност, от което се доставят тези лекарствени продукти,

ii) датата, на която е започнала дейността по предлагането на лекарствени продукти за продажба от разстояние на потребителите чрез услугите на информационното общество,

([52]) Директива (ЕС) 2015/1535 на Европейския парламент и на Съвета от 9 септември 2015 г., установяваща процедура за предоставянето на информация в сферата на техническите регламенти и правила относно услугите на информационното общество (ОВ L 241, 17.9.2015 г., стр. 1).

iii) адреса на уебсайта, използван за тази цел, и цялата относима информация, необходима за идентифицирането на този уебсайт,

iv) ако е приложимо — начина на отпускане, в съответствие с глава IV, на лекарствените продукти, предлагани за продажба от разстояние на потребителите чрез услугите на информационното общество.

Тази информация се актуализира, когато е целесъобразно;

в) лекарствените продукти отговарят на изискванията на националното законодателство на държавата членка на местоназначение в съответствие с член 5, параграф 1;

г) без да се засягат изискванията за предоставяне на информация, определени в Директива 2000/31/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([53]), уебсайтът, на който се предлагат лекарствените продукти, съдържа най-малко:

i) данните за контакт на компетентния орган на държавата членка или на органа, на който е предоставена информацията съгласно буква б),

ii) хипервръзка към посочения в член 174 уебсайт на държавата членка на установяване,

iii) общото лого, посочено в член 173, поставено на видимо място на всяка страница на уебсайта, свързана с предлагането на лекарствени продукти за продажба от разстояние на потребителите. Общото лого съдържа хипервръзка към записа за лицето в списъка, посочен в член 174, параграф 1, буква в).

2. Държавите членки могат да налагат условия, обосновани от съображения за защита на общественото здраве, за доставката на дребно на своя територия на лекарствени продукти за продажба от разстояние на потребителите чрез услугите на информационното общество.

3. Без да се засягат Директива 2000/31/ЕО и предвидените в настоящия раздел изисквания, държавите членки предприемат необходимите мерки, за да гарантират, че лицата, различни от посочените в параграф 1, които предлагат лекарствени продукти за продажба от разстояние на потребителите и извършват дейност на тяхна територия, подлежат на ефективни, пропорционални и възпиращи санкции.

Член 173

Изисквания за общото лого

1. Създава се общо лого, което е разпознаваемо в целия Съюз и което в същото време позволява определянето на държавата членка, в която е установено лицето, предлагащо лекарствени продукти за продажба от разстояние на потребителите. Логото се поставя на видимо място на уебсайтовете, на които се предлагат лекарствени продукти за продажба от разстояние на потребителите в съответствие с член 172, параграф 1, буква г).

2. С цел хармонизиране на функционирането на това общо лого Комисията приема актове за изпълнение относно:

а) техническите, електронните и криптографските изисквания за проверка на автентичността на общото лого;

б) оформлението на общото лого.

Когато е необходимо, актовете за изпълнение се изменят, като се взема предвид научно-техническият напредък. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата, посочена в член 214, параграф 2.

Член 174

Информация относно доставката от разстояние на потребителите

1. Всяка държава членка създава уебсайт, който съдържа най-малко:

а) информация относно националното законодателство, приложимо за предлагането на лекарствени продукти за продажба от разстояние на потребителите чрез услугите на информационното общество, включително информация относно факта, че може да съществуват различия между държавите членки по отношение на класификацията на лекарствените продукти и на условията за доставянето им;

([53]) Директива 2000/31/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 8 юни 2000 г. за някои правни аспекти на услугите на информационното общество, и по-специално на електронната търговия на вътрешния пазар (Директива за електронната търговия) (ОВ L 178, 17.7.2000 г., стр. 1).

б) информация относно целта на общото лого;

в) списък на лицата, предлагащи лекарствени продукти за продажба от разстояние на потребителите чрез услугите на информационното общество в съответствие с член 172, както и адресите на техните уебсайтове;

г) обща информация относно рисковете, свързани с лекарствени продукти, доставяни на потребителите незаконно чрез услугите на информационното общество.

Този уебсайт съдържа хипервръзка към уебсайта, посочен в параграф 2.

2. Агенцията създава уебсайт, на който се предоставя информацията, посочена в параграф 1, първа алинея, букви б) и г), информация за актовете от правото на Съюза, приложими за фалшифицирани лекарствени продукти, както и хипервръзки към уебсайтовете на държавите членки, посочени в параграф 1. На уебсайта на Агенцията изрично се посочва, че уебсайтовете на държавите членки съдържат информация за лицата, притежаващи разрешение или имащи право да доставят лекарствени продукти чрез продажба от разстояние в съответната държава членка.

3. Комисията в сътрудничество с компетентните органи провежда или насърчава информационни кампании, насочени към широката общественост, относно опасностите от фалшифицираните лекарствени продукти. Тези кампании повишават осведомеността на потребителите относно рисковете, свързани с лекарствените продукти, доставяни незаконно чрез продажба от разстояние, както и относно функционирането на общото лого и уебсайтовете, посочени в параграфи 1 и 2.

Глава XIII

Реклама

Член 175

Определение за реклама на лекарствени продукти

1. За целите на настоящата глава понятието „реклама на лекарствени продукти“ включва всяка форма на информация по домовете, агитационна дейност или стимулиране, предназначени да насърчават предписването, доставката, продажбата или употребата на лекарствени продукти.

Това включва по-специално:

а) реклама на лекарствени продукти сред населението;

б) реклама на лекарствени продукти сред лицата, имащи право да ги предписват, прилагат или доставят;

в) посещения на медицински търговски представители при лицата, имащи право да предписват лекарствени продукти;

г) предоставяне на мостри на лекарствени продукти;

д) ~~предоставяне~~***осигуряване*** на стимули с цел предписване или доставка на лекарствени продукти***, като например*** ~~чрез~~ подаръци, предложения или ~~обещания~~***обещание*** за облага или бонус, в пари или в натура~~, освен когато собствената им стойност е минимална~~; **[Изм. 285]**

е) спонсориране на промоционални срещи, на които присъстват лица, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти;

ж) спонсориране на научни конгреси, на които присъстват лица, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти, и в частност поемане на пътните разноски и нощувки, свързани с тях;

з) реклама, свързана с лекарствени продукти, която не се отнася за конкретни лекарствени продукти.

2. В настоящата глава не се включва следното:

а) етикетите и листовките, които са предмет на разпоредбите на глава VI;

б) кореспонденция, евентуално придружавана от материали с непромоционален характер, необходими, за да се отговори на специфичен въпрос относно конкретен лекарствен продукт;

в) фактически информационни съобщения и справочни материали, отнасящи се например до промени в опаковката, предупреждения за нежелани лекарствени реакции като част от общите предпазни мерки във връзка с лекарствата, търговски каталози и ценови листи, при условие че в тях не се съдържат твърдения относно продукта;

г) информация за човешкото здраве или за заболявания, при условие че в нея не се споменават, дори косвено, лекарствени продукти.

Член 176

Общи разпоредби относно рекламата на лекарствени продукти

1. Държавите членки забраняват всяка реклама на лекарствен продукт, за който не е издадено разрешение за търговия.

2. Всички части на рекламата на лекарствен продукт трябва да съответстват на данните, изброени в кратката характеристика на продукта.

3. Рекламата на лекарствен продукт:

а) насърчава разумната употреба на лекарствения продукт, като го представя обективно, без да преувеличава неговите свойства;

б) е точна, проверима и неподвеждаща.

ба) не трябва да води до прекомерна или неправомерна употреба на лекарствения продукт. **[Изм. 286]**

4. Забранява се всяка форма на реклама, която има за цел да представи в отрицателна светлина друг лекарствен продукт. Забранява се и реклама, която внушава, че даден лекарствен продукт е по-безопасен или по-ефективен от друг лекарствен продукт, освен ако в кратката характеристика на продукта не се съдържат доказателства в подкрепа на това ***за относимите показания и група пациенти***. **[Изм. 287]**

Член 177

Ограничения за рекламата на лекарствени продукти

1. Държавите членки забраняват рекламата сред населението на лекарствени продукти, които:

а) се отпускат само по лекарско предписание в съответствие с глава IV;

б) съдържат вещества, класифицирани като психотропни или упойващи по смисъла на международните конвенции.

ба) са антибиотици или антимикробни средства, за които е налице установен риск от антимикробна резистентност, както е посочено в член 51, параграф 1а. **[Изм. 288]**

2. Сред населението може да се рекламират лекарствени продукти, които поради своя състав и приложение са предназначени и създадени за употреба без намесата на ~~лекар~~***медицински специалист*** с цел диагностика, назначаване или проследяване на лечението, при консултиране ~~със~~ с фармацевт, ако е необходимо. **[Изм. 289]**

3. Държавите членки имат право да забраняват на своята територия рекламата сред населението на лекарствени продукти, чиято стойност подлежи на възстановяване.

4. Забраната по параграф 1 не се прилага при кампании по ваксиниране, ~~провеждани от отрасъла и~~ одобрени от компетентните органи на държавите членки. **[Изм. 290]**

5. Забраната, посочена в параграф 1, се прилага, без да се засяга член 21 от Директива 2010/13/ЕИО.

6. Държавите членки забраняват директното разпространение на лекарствени продукти сред населението от страна на отрасъла с промоционални цели.

Член 178

Реклама сред населението

1. Без да се засяга член 177, всяка реклама на лекарствен продукт сред населението:

а) се формулира така, че да е ясно, че съобщението е рекламно, и така, че продуктът да е ясно обозначен като лекарство;

б) включва най-малко следната информация:

i) наименованието на лекарствения продукт, както и общоприетото наименование, ако продуктът съдържа само едно активно вещество,

ii) информацията, необходима за правилната употреба ***и обезвреждане*** на лекарствения продукт~~.~~***;*** **[Изм. 291]**

iii) изрична ~~и ясна препоръка да се прочетат~~***, ясна покана за*** внимателно ***четене на*** инструкциите в листовката ***на опаковката*** или на външната опаковка, в зависимост от случая***, и да се потърси допълнителна информация от лекар или фармацевт***. **[Изм. 292]**

2. Държавите членки може да решат, че ако е предназначена единствено за напомняне, рекламата на лекарствен продукт сред широката общественост може, независимо от параграф 1, да съдържа само наименованието на лекарствения продукт или на неговото активно вещество, или търговската марка.

2а. Комисията приема делегирани актове в съответствие с член 215 за допълване на настоящата директива чрез определяне на изисквания във връзка с пряката и непряката реклама на лекарствени продукти чрез социалните медии и други медийни платформи и позиционирането на продукти от известни и влиятелни личности. **[Изм. 293]**

Член 179

Ограничения за рекламата сред населението

1. Рекламата на лекарствен продукт сред населението не съдържа какъвто и да е материал, който:

а) създава впечатлението, че не е необходима медицинска консултация или хирургическа операция, по-специално чрез предлагане на диагноза или препоръчване на лечение по пощата;

б) внушава, че ефектите от приема на лекарствения продукт са гарантирани, не са придружени от нежелани лекарствени реакции или са по-добри или равностойни на тези от друго лечение или друг лекарствен продукт;

в) внушава, че здравето на лицето може да бъде подобрено чрез приемането на лекарствения продукт;

г) внушава, че здравето на лицето би могло да бъде засегнато, ако не се приема лекарственият продукт;

д) е насочен изключително или главно към деца;

е) се позовава на препоръка от учени, медицински специалисти или лица, различни от посочените, които поради своята известност биха могли да насърчат употребата на лекарствените продукти;

ж) внушава, че лекарственият продукт е храна, козметичен продукт или друга потребителска стока;

з) внушава, че ~~безопасността~~***безвредността*** и ефикасността на лекарствения продукт се ~~дължат~~***дъляки*** на това, че ~~продуктът е природен~~***е натурален или не е направен по химичен път***; **[Изм. 294]**

и) би могъл да доведе до неправилно самостоятелно поставяне на диагноза, тъй като съдържа описание или подробно изложение на история на заболяване;

й) съдържа твърдения за възстановяване на здравето, представени по неподходящ, плашещ или подвеждащ начин;

к) използва по неподходящ, плашещ или подвеждащ начин образно представяне на промени в човешкото тяло, причинени от заболяване или нараняване, или от въздействието на лекарствен продукт върху човешкото тяло или части от него.

2. Забраната, посочена в параграф 1, буква г), не се прилага за кампаниите по ваксиниране, посочени в член 177, параграф 4.

Член 180

Реклама сред лица, имащи право да предписват, прилагат или доставят лекарствени продукти

1. Всяка реклама на лекарствен продукт сред лица, имащи право да предписват, прилагат или доставят такива продукти, включва:

а) съществена информация, съвместима с кратката характеристика на продукта;

б) начина на отпускане на лекарствения продукт.

Държавите членки могат също така да изискат рекламата да включва продажната цена или препоръчителната цена на различните форми на представяне, както и условията за възстановяване на разходите от органите за социална сигурност.

2. Държавите членки може да решат, че ако е предназначена единствено за напомняне, рекламата на лекарствен продукт сред лица, имащи право да предписват, прилагат или доставят такива продукти, може, независимо от параграф 1, да съдържа само наименованието на лекарствения продукт или неговото международно непатентно наименование, когато има такова, или търговската марка.

Член 181

Подкрепяща документация, придружаваща рекламата сред лица, имащи право да предписват, прилагат или доставят лекарствени продукти

1. Всяка документация, отнасяща се до лекарствен продукт, която се предава като част от промоцията на този лекарствен продукт сред лица, имащи право да го предписват, прилагат или доставят, включва най-малко данните, изброени в член 180, параграф 1, и в нея се посочва датата, на която е съставена или редактирана за последен път.

2. Цялата информация, съдържаща се в документацията, посочена в параграф 1, е точна, актуална, проверима и достатъчно пълна, за да даде възможност на получателя да състави свое собствено мнение за терапевтичната стойност на съответния лекарствен продукт.

3. Цитатите, както таблиците и другите илюстративни материали, взети от медицински списания или други научни разработки за нуждите на документацията, посочена в параграф 1, се възпроизвеждат вярно и източникът се цитира точно.

Член 182

Задължения, свързани с медицинските търговски представители

1. Медицинските търговски представители получават подходящо обучение от предприятието, което ги наема, и притежават достатъчно научни познания, за да могат да предоставят възможно най-точна и пълна информация за лекарствените продукти, които рекламират. Информацията, предоставяна от медицинските търговски представители, е в съответствие с член 176.

2. При всяко свое посещение медицинските търговски представители дават или предоставят на разположение на посетените лица кратка характеристика на всеки лекарствен продукт, който представят, както и подробности относно цената и условията за възстановяване на разходите, посочени в член 180, параграф 1, втора алинея, ако законодателството на държавата членка позволява това.

3. Медицинските търговски представители предават на научните екипи, посочени в член 187, параграф 1, всяка информация относно употребата на рекламираните от тях лекарствени продукти, като обръщат специално внимание на евентуални нежелани лекарствени реакции, докладвани им от лицата, които посещават.

Член 183

Промоция на лекарствени продукти

1. ~~При промоция на~~***Когато*** лекарствени продукти ~~сред~~***се предлагат на*** лица, ~~имащи право~~***квалифицирани*** да предписват или доставят такива продукти, не ~~се допуска на тези лица да бъдат предоставяни, предлагани или обещавани~~***могат да се добавят*** никакви подаръци, парични облаги или ~~облаги~~***престации*** в натура, ~~освен ако те са с ниска стойност и са свързани с упражняването на медицинска или фармацевтична дейност~~***както и да се предлагат или обещават на тези лица***. **[Изм. 295]**

2. Гостоприемството по време на промоционални събития за насърчаване на продажбите винаги е строго ограничено до основната им цел и не трябва да се разпростира върху лица, различни от лицата, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти.

3. Лицата, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти, не искат и не приемат каквито и да е стимули, забранени съгласно параграф 1 или противоречащи на параграф 2.

4. Разпоредбите на параграфи 1, 2 и 3 не оказват влияние върху съществуващите мерки или търговска практика в държавите членки, отнасящи се до цени, маржове и отстъпки.

Член 184

Гостоприемство по време на научни събития

Разпоредбите на член 183, параграф 1 не възпрепятстват оказването на гостоприемство, пряко или косвено, по време на събития с чисто професионални и научни цели. Оказването на гостоприемство винаги се ограничава стриктно до основната научна цел на събитието. То не трябва да се разпростира върху лица, различни от лицата, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти.

Член 185

Предоставяне на мостри на лекарствени продукти

1. Безплатни мостри на лекарствени продукти се предоставят в изключителни случаи само на лица, имащи право да предписват такива продукти, и при следните условия:

а) ежегодният брой на мострите за всеки лекарствен продукт, който се отпуска с лекарско предписание, е ограничен;

б) всяко предоставяне на мостри се извършва в отговор на писмено искане от лицата, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти, с подпис и дата;

в) лицата, имащи право да предоставят мостри, поддържат подходяща система за контрол и отчетност;

г) всяка мостра е не по-голяма от най-малката форма на представяне на пазара;

д) всяка мостра е означена с „безплатна лекарствена мостра — да не се продава“ или с друга формулировка със същия смисъл;

е) всяка мостра се придружава от копие на кратката характеристика на продукта;

ж) не се допуска предоставянето на мостри на лекарствени продукти, съдържащи вещества, класифицирани като ***антибиотици,*** психотропни или упойващи по смисъла на международните конвенции. **[Изм. 296]**

2. По изключение безплатни мостри на лекарствени продукти, които се отпускат без лекарско предписание, може да се предоставят и на лица, имащи право да ги доставят, при условията на параграф 1.

3. Държавите членки могат да поставят и допълнителни ограничения върху разпространението на мостри на определени лекарствени продукти.

Член 186

Прилагане на разпоредбите относно рекламата от страна на държавите членки

1. Държавите членки осигуряват използването на ~~подходящи~~***адекватни*** и ефективни методи за мониторинг на рекламата на лекарствени продукти. ***Поне по отношение на реклами, насочени към широката общественост,*** тези методи~~, които може да~~ се основават на система за предварителен контрол, във всички случаи включват правни разпоредби, съгласно които лица или организации, имащи законен интерес по националното право да забранят всяка реклама, несъвместима с настоящата глава, могат да заведат дело във връзка с такава реклама или да сезират компетентния орган на държавата членка за такава реклама с цел да бъде взето решение по жалбата или да бъде започнато съответно съдебно производство. **[Изм. 297]**

2. Съгласно правните разпоредби, посочени в параграф 1, държавите членки предоставят на съдилищата или на компетентните органи на държавите членки правомощия, които им дават възможност да предприемат изброените по-долу мерки, когато считат за необходимо, като вземат предвид интересите на всички засегнати страни, и по-специално обществения интерес:

а) да разпоредят преустановяването на заблуждаващата реклама или да започнат съответно съдебно производство за постановяване на преустановяването ѝ; или

б) ако заблуждаващата реклама все още не е публикувана, но публикуването е предстоящо, да наложат забрана или да започнат съответно съдебно производство за постановяване на забрана на публикуването ѝ.

Държавите членки предоставят на съдилищата или на компетентните органи на държавите членки правомощията, посочени в първа алинея, букви а) и б), дори без доказателство за действителна загуба или вреда или за умисъл или небрежност от страна на рекламодателя.

3. Държавите членки приемат разпоредби за налагането по ускорена процедура на мерките, посочени в параграф 2, които могат да бъдат временни или окончателни.

Всяка държава членка решава коя от двете възможности, установени в първата алинея, да избере.

4. Държавите членки могат да предоставят на съдилищата или на компетентните органи на държавите членки правомощия, които им дават възможност да предприемат изброените по-долу действия с оглед отстраняване на продължаващия ефект от заблуждаващата реклама, чието преустановяване е постановено с окончателно решение:

а) да изискат публикуване на пълния текст или на части от това решение във форма, която считат за подходяща;

б) да изискат също така публикуването на опровержение.

4а. Държавите членки създават и поддържат национален регистър за прозрачност на прехвърлянето на стойност по отношение на рекламните дейности, посочени в членове 175, 177, 180 и 182, 182–185, насочени към лица, квалифицирани да предписват лекарствени продукти. Комисията публикува на своя уебсайт списък с препратки към всички национални регистри. **[Изм. 298]**

4б. Националните регистри, посочени в параграф 4а от настоящия член, включват най-малко следната информация:

а) наименование на притежателя на разрешението за търговия;

б) име на лицето, квалифицирано да предписва лекарствени продукти;

в) съответния лекарствен продукт;

г) вида рекламна дейност, посочена в член 175, параграф 1, алинея 2, букви от б)–ж) и член 184;

д) паричната стойност. **[Изм. 299]**

4в. Притежателите на разрешения за търговия използват националния регистър за прозрачност, посочен в параграф 4а, за да предоставят информацията, посочена в параграф 4б, по отношение на всяко лице, квалифицирано да предписва лекарствени продукти в държавата членка, в която се извършва тази дейност. **[Изм. 300]**

5. Параграфи 1~~—4~~ – ***4в*** не изключват доброволния контрол върху рекламата на лекарствени продукти от страна на ~~органите~~***органи*** за саморегулиране ~~органи и прибягването до такива органи, ако освен съдебните или административните производства, посочени в параграф 1, са възможни производства пред такива органи~~. **[Изм. 301]**

Член 187

Прилагане на разпоредбите относно рекламата от страна на притежателя на разрешението за търговия

1. Притежателите на разрешения за търговия създават в рамките на своето предприятие или организации с нестопанска цел научен екип, който отговаря за информацията относно лекарствените продукти, които пускат на пазара.

2. Притежателят на разрешението за търговия:

а) държи на разположение или изпраща на компетентните органи на държавите членки или на организациите, отговорни за мониторинга на рекламата на лекарствени продукти, копие от всички реклами, създадени от неговото предприятие или организации с нестопанска цел, както и бюлетин, в който се посочват лицата, към които е насочена рекламата, начинът на разпространение и датата на първото разпространение;

б) гарантира, че рекламата на лекарствени продукти от страна на неговото предприятие или организации с нестопанска цел отговаря на изискванията на настоящата глава;

в) проверява дали търговските представители за лекарствени продукти, наети от неговото предприятие или организации с нестопанска цел, са подходящо обучени и изпълняват задълженията, които са им възложени съгласно член 182, параграфи 2 и 3;

г) осигурява информация и подпомага компетентните органи на държавите членки или организациите, отговорни за мониторинга на рекламата на лекарствени продукти, когато това се изисква за изпълнение на техните отговорности;

га) докладва за дейностите в националните регистри, както е предвидено в член 186, параграф 4в; **[Изм. 302]**

д) гарантира, че решенията, взети от компетентните органи на държавите членки или от организациите, отговорни за мониторинга на рекламата на лекарствени продукти, се изпълняват незабавно и напълно.

3. Държавите членки не забраняват съвместните дейности за промоция на лекарствен продукт от страна на притежателя на разрешението за търговия и едно или повече дружества, определени от него.

Глава XIV

Надзор и контрол

Раздел 1

Надзор

Член 188

Система за надзор и инспекции

1. Компетентният орган на съответната държава членка, в сътрудничество с Агенцията и когато е уместно, с други държави членки, гарантира спазването на правилата на настоящата директива, а именно принципите на добрата производствена практика и на добрите дистрибуторски практики, посочени в членове 160 и 161.

За целите на първа алинея компетентният орган на държавата членка разполага със система за надзор, която включва следните мерки:

а) обявени и когато е целесъобразно, внезапни инспекции на място;

б) инспекции от разстояние, когато е оправдано;

в) мерки за контрол на съответствието;

г) ефективни последващи действия във връзка с мерките, посочени в букви а), б) и в).

2. Компетентните органи на съответната държава членка и Агенцията обменят информация относно инспекциите, посочени в параграф 1, втора алинея, букви а) и б), които са планирани или са били проведени, и си сътрудничат при координирането на тези инспекции.

3. Компетентният орган на държавата членка гарантира, че мерките, посочени в параграф 1, втора алинея, се изпълняват от неговите официални представители:

а) с подходяща честота въз основа на риска, в помещенията или по отношение на дейностите на производителите на лекарствени продукти, намиращи се в Съюза или в трети държави, включително, когато е целесъобразно, в централния(те) или децентрализирания(те) обект(и) и в помещенията или по отношение на дейностите на търговците на едро с лекарствени продукти, намиращи се в Съюза;

б) с подходяща честота въз основа на риска, в помещенията или във връзка с дейностите на производителите на активни вещества, намиращи се в Съюза или в трети държави, и в помещенията или по отношение на дейностите на вносителите или търговците с активни вещества, намиращи се в Съюза.

4. За да определи подходящата честота въз основа на риска, посочена в параграф 3, буква б), компетентният орган на държавата членка може:

а) да разчита на доклади от инспекции, извършени от доверени регулаторни органи извън Съюза;

б) да вземе предвид факта, че производителят на активното вещество се намира в трета държава, включена в списъка, посочен в член 159, параграф 2.

5. Когато компетентният орган на държавата членка счете за необходимо, по-специално когато има основания да се съмнява, че разпоредбите на настоящата директива, включително принципите на добрата производствена практика и на добрите дистрибуторски практики, посочени в членове 160 и 161, ***или въз основа на оценка на риска,*** не се спазват, той може да възложи на свои официални представители да изпълнят мерките, предвидени в параграф 1, втора алинея, в помещенията или по отношение на дейностите: **[Изм. 303]**

а) на производителите или вносителите на лекарствени продукти, които са подали заявление за разрешение за производство и внос, или на търговците на едро, които са подали заявление за разрешение за търговия на едро;

б) на производителите на активни вещества, които са подали заявление за регистрация, или в производствените обекти, за които е подадено заявление за регистрация като децентрализирани обекти;

в) на притежателите на разрешения за търговия;

г) на търговците ~~е~~***на*** лекарствени продукти или ***производителите или търговците на*** активни вещества, намиращи се в трети държави; **[Изм. 304]**

д) на производителите на помощни вещества, функционални помощни вещества, изходни материали или междинни продукти, намиращи се на територията на държавата членка или в трета държава;

е) на вносителите на помощни вещества, функционални помощни вещества, изходни материали или междинни продукти, намиращи се на територията на държавата членка;

ж) на лица, осъществяващи посредничество в областта на лекарствените продукти, намиращи се на територията на държавата членка.

5а. Агенцията изготвя насоки за използването на базата данни на Съюза. **[Изм. 305]**

6. Мерките, посочени в параграф 1, втора алинея, може да бъдат предприети и по искане на компетентен орган на държава членка, Комисията или Агенцията, в Съюза или в трети държави, или, когато е целесъобразно, като се поиска от официална лаборатория за контрол на лекарствените продукти или от лаборатория, определена за тази цел от държава членка, да извърши тестове на проби.

7. Всяка държава членка гарантира, че официалните представители на нейните компетентни органи са оправомощени и от тях се изисква да извършват една или повече от следните дейности:

а) да инспектират производствените или търговските обекти на производителите на лекарствени продукти, активни вещества или помощни вещества, както и всички лаборатории, използвани от притежателя на разрешението за производство, за да извършват проверки и контрол съгласно член 8;

б) да вземат проби по време на инспекция или да изискват проби като част от мерките, посочени в параграф 1, втора алинея, включително съществени консумативи за тестване или реагенти, необходими за извършването на независими тестове в официална лаборатория за контрол на лекарствените продукти или в лаборатория, определена за тази цел от държава членка;

в) да инспектират помещенията, регистрите, документите и основната документация на системата за фармакологична бдителност на притежателя на разрешението за търговия или на всяко предприятие, нает от него за извършване на дейностите, описани в глава IX.

8. Инспекциите, посочени в параграф 1, втора алинея, букви а) и б), се извършват в съответствие с принципите, посочени в член 190.

9. След всяка инспекция, извършена в съответствие с параграфи 3 и 5, компетентният орган на държавата членка изготвя доклад за съответствието на инспектираните производствени дейности с добрата производствена практика и с добрите дистрибуторски практики, посочени в членове 160 и 161, според случая.

10. Компетентният орган на държавата членка, чиито официални представители са извършили инспекциите в съответствие с параграфи 3 и 5, изпраща проекта на своя доклад на проверявания субект.

11. Преди приемането на доклада компетентният орган на държавата членка дава възможност на проверявания субект да представи коментари.

12. Без да се засягат договореностите, които може да бъдат постигнати между Съюза и трети държави, държава членка, Комисията или Агенцията може да изиска от производител на лекарствен продукт или на активно вещество, установен в трета държава, да се подложи на инспекция, както е посочено в настоящия член.

13. В срок от 90 дни от приключването на инспекция, извършена в съответствие с параграфи 3 и 5, компетентният орган на съответната държава членка издава на проверявания субект сертификат за съответствие с добрата производствена практика или с добрите дистрибуторски практики, ако резултатът от тази проверка показва, че проверяваният субект спазва принципите на добрата производствена практика или на добрите дистрибуторски практики, посочени в членове 160 и 161.

14. Ако резултатът от инспекцията, извършена в съответствие с параграфи 3, 4 и 5, показва, че проверяваният субект не спазва принципите на добрата производствена практика или на добрите дистрибуторски практики, посочени в членове 160 и 161, компетентният орган на държавата членка издава становище за несъответствие.

15. Компетентният орган на държавата членка въвежда сертификатите за добра производствена практика или за добри дистрибуторски практики в съответната база данни на Съюза, управлявана от Агенцията от името на Съюза. Съгласно член 157 компетентният орган на държавата членка въвежда в тази база данни и информация относно регистрацията на вносителите, производителите и търговците с активни вещества и на децентрализираните обекти, извършващи децентрализирани производствени дейности, включително хипервръзка в съответната база данни към разрешението за производство на централния обект.

16. Ако резултатът от инспекцията, извършена в съответствие с параграф 5, показва, че проверяваният субект не спазва правните изисквания или принципите на добрата производствена практика или на добрите дистрибуторски практики, посочени в членове 160 и 161, информацията се въвежда в базата данни на Съюза, посочена в параграф 15.

17. Ако резултатът от дейността, извършена в съответствие с параграф 7, буква в), показва, че притежателят на разрешението за търговия не спазва правилата на системата за фармакологична бдителност, описана в основната документация на системата за фармакологична бдителност и в глава IX, компетентният орган на съответната държава членка го уведомява за недостатъците и му дава възможност да представи коментари.

В този случай съответната държава членка уведомява другите държави членки, Агенцията и Комисията.

Когато е целесъобразно, съответната държава членка предприема необходимите мерки, за да гарантира, че притежателят на разрешението за търговия подлежи на ефективни, пропорционални и възпиращи санкции, както е предвидено в член 206.

Член 189

Сътрудничество при инспекциите

1. По искане на един или повече компетентни органи инспекциите, посочени в член 188, параграфи 3 и 5, могат да се извършват от официални представители на повече от една държава членка заедно с инспекторите на Агенцията в съответствие с член 52, параграф 2, буква а) от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004] („съвместната инспекция“).

Компетентният орган на държавата членка, който получава искане за съвместна инспекция, полага всички възможни усилия да приеме искането и координира и подпомага съвместната инспекция, когато:

а) е доказано или има основателни причини да се подозира, че дейностите, извършвани на територията на държавата членка, получила искането, представляват риск за безопасността и качеството в държавата членка на компетентния орган, поискал съвместната инспекция;

б) компетентните органи на държавата членка, поискала съвместната инспекция, имат нужда от специализиран технически експертен опит, наличен в държавата членка, получила искането за съвместна инспекция;

в) компетентният орган на държавата членка, получила искането, е съгласен, че са налице други основателни причини, като например обучение на инспектори, обмен на добри практики, за провеждане на съвместна инспекция.

2. Компетентните органи, участващи в съвместна инспекция, сключват споразумение преди инспекцията, в което се определя най-малко следното:

а) обхватът и целта на съвместната инспекция;

б) ролите на участващите инспектори по време на инспекцията и след нея, включително определянето на орган, който да ръководи инспекцията;

в) правомощията и отговорностите на всеки компетентен орган.

3. Компетентните органи, участващи в съвместната инспекция, поемат ангажимент в това споразумение да приемат съвместно резултатите от инспекцията.

4. Когато съвместната инспекция се провежда в една от държавите членки, компетентният орган, който ръководи съвместната инспекция, гарантира, че съвместната инспекция се извършва в съответствие с националното законодателство на тази държава членка.

5. Държавите членки могат да разработят програми за съвместни инспекции, за да улеснят извършването на рутинни съвместни инспекции. Държавите членки могат да осъществяват такива програми по силата на споразумение, както е посочено в параграфи 2 и 3.

6. Компетентен орган на държава членка може да поиска от друг компетентен орган да поеме една от неговите инспекции, посочени в член 188, параграфи 3 и 5.

7. Другият компетентен орган на държавата членка съобщава в срок от 10 дни на отправилия искането компетентен орган дали приема искането за извършване на инспекцията. В случай че приеме, той носи отговорност като компетентен орган за извършването на инспекциите съгласно настоящия раздел.

8. За целите на параграф 6 и когато искането е прието, отправилият искането компетентен орган предоставя своевременно относимата информация, необходима за извършване на инспекцията, на компетентния орган на държавата членка, който е приел искането.

Член 190

Насоки относно инспекциите

1. Комисията може да приема актове за изпълнение за определяне на принципите, приложими за:

а) системата за надзор, посочена в член 188, параграф 1;

б) съвместните инспекции, посочени в член 189, параграф 1;

в) обмена на информация и сътрудничеството при координирането на инспекциите в системата за надзор между държавите членки и Агенцията; и

г) доверени регулаторни органи извън Съюза.

Актовете за изпълнение, посочени в първа алинея, се приемат в съответствие с процедурата, посочена в член 214, параграф 2.

2. Държавите членки, в сътрудничество с Агенцията, определят формата и съдържанието на разрешението за производство, посочено в член 142, параграф 1, на разрешението за търговия на едро, посочено в член 163, параграф 1, на доклада, посочен в член 188, на сертификатите за добра производствена практика и на сертификатите за добри дистрибуторски практики, посочени в член 188, параграф 13.

Раздел 2

Контрол

Член 191

Контрол на лекарствените продукти

Държавите членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че притежателят на разрешение за търговия с лекарствен продукт, а когато е целесъобразно — и притежателят на разрешението за производство, представят доказателства за контрола, осъществен върху лекарствения продукт или неговите съставки, както и за контрола, осъществяван на различните междинни етапи от производствения процес, в съответствие с методите, установени в приложение I.

Член 192

Представяне на доклади за контрол за имунологичните лекарствени продукти

За целите на изпълнението на член 191, държавите членки могат да изискат производителите на имунологични лекарствени продукти да представят на техен компетентен орган копия на всички доклади за контрол, подписани от квалифицираното лице в съответствие с член 153.

Член 193

Контрол на партиди на конкретен лекарствен продукт от страна на държавите членки

1. Когато счете за необходимо с оглед на общественото здраве, държава членка може да изиска от притежателя на разрешението за търговия с:

а) живи ваксини;

б) имунологични лекарствени продукти, използвани при първичната имунизация на кърмачета или други рискови групи;

в) имунологични лекарствени продукти, използвани в имунизационните програми в областта на общественото здраве;

г) нови имунологични лекарствени продукти или имунологични продукти, произведени по нови или променени технологии, или нови за даден производител, по време на преходния период, който обикновено се определя в разрешението за търговия;

да предостави мостри от всяка партида от продукта в насипно състояние или от лекарствения продукт за изследване в официална лаборатория за контрол на лекарствените продукти или в друга лаборатория, определена за тази цел от държава членка, преди пускането в обращение на пазара, освен ако компетентният орган на друга държава членка вече е изследвал въпросната партида и е обявил, че тя съответства на одобрените спецификации. В такъв случай декларацията за съответствие, издадена от друга държава членка, се признава пряко. Държавите членки гарантират, че всяко такова изследване се извършва в срок от 30 дни от получаването на мострите.

2. Когато това е предвидено в законодателството на дадена държава членка в интерес на общественото здраве, компетентните органи на държавата членка могат да изискат от притежателя на разрешението за търговия с лекарствени продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма, да предостави мостри от всяка партида от продукта в насипно състояние или от лекарствения продукт за изследване в официална лаборатория за контрол на лекарствените продукти или в друга лаборатория, определена за тази цел от държава членка, преди пускането в свободно обращение, освен ако компетентните органи на друга държава членка вече са изследвали въпросната партида и са обявили, че тя съответства на одобрените спецификации. ***В такъв случай декларацията за съответствие, издадена от друга държава членка, се признава.*** Държавите членки гарантират, че всяко такова изследване се извършва в срок от 60 дни от получаването на мострите. **[Изм. 306]**

Член 194

Процеси за приготвяне на лекарствени продукти, получени от ~~човешка кръв или човешка плазма~~***субстанции от човешки произход*** **[Изм. 307]**

1. Държавите членки ~~предприемат~~***вземат*** всички необходими мерки, за да ~~гарантират~~***осигурят***, че процесите на производство и пречистване, използвани при приготвянето на лекарствени продукти, получени от ~~човешка кръв или човешка плазма~~***субстанции от човешки произход***, са надлежно валидирани, ~~осигуряват повторяемост на партидите~~***имат съответствие между отделните партиди*** и гарантират, доколкото позволява технологичното ~~развитие, отсъствието на специфична вирусна контаминация~~***състояние, липсата на относими рискове за човешкото здраве, включително замърсявания***. **[Изм. 308]**

2. За тази цел производителите уведомяват компетентните органи на държавите членки за ~~метода, използван за намаляване или отстраняване на патогенни вируси, които могат да бъдат предадени чрез лекарствени продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма~~***методите, използвани за гарантиране на качеството и безопасността на субстанциите от човешки произход, както е определено в Регламент (ЕС) № 2024/1938***. Компетентният орган на държавата членка може да предостави мостри от продукта в насипно състояние или от лекарствения продукт за изследване в държавна лаборатория или в лаборатория, определена за тази цел, както при разглеждането на заявлението съгласно член 29, така и след издаването на разрешение за търговия. **[Изм. 309]**

Глава XV

Ограничения относно разрешенията за търговия

Член 195

Спиране на действието, отмяна или промяна в условията на разрешенията за търговия

1. Компетентните органи на държавите членки или, в случай на централизирано разрешение за търговия, Комисията спират действието, да отменят или да променят разрешението за търговия, ако се счита, че лекарственият продукт е вреден или при него липсва терапевтична ефикасност, че съотношението полза/риск не е благоприятно или че качественият и количественият състав на лекарствения продукт не отговарят на заявените. Счита се, че липсва терапевтична ефикасност, когато се стигне до заключението, че при употребата на лекарствения продукт не могат да бъдат получени терапевтични резултати.

2. Компетентните органи на държавите членки или, в случай на централизирано разрешение за търговия, Комисията могат да спрат действието, да отменят или да променят разрешението за търговия, ако бъде установен сериозен риск за околната среда или за общественото здраве, във връзка с който притежателят на разрешението за търговия не е предприел достатъчни мерки***, и ако рисковете не могат да бъдат смекчени чрез удовлетворяването на условията, определени в член 44, параграф 1, първа алинея, буква з) или член 87, първа алинея, буква в), вследствие на решение за спиране на действието или промяна. При всяко такова решение се вземат предвид клиничните ползи от лекарствения продукт и нуждите на пациентите, включително наличните алтернативни лечения.*** **[Изм. 310]**

3. Действието на разрешение за търговия също така може да бъде спряно, разрешението да се отмени или промени и когато данните в подкрепа на заявлението, предвидени в членове 6, 9—14 или в приложения I—V, са неверни или не са изменени в съответствие с член 90, или когато условията, посочени в членове 44, 45 и 87, не са изпълнени, или когато контролът, посочен в член 191, не е бил осъществен.

4. Параграф 2 се прилага и в случаите, когато производството на лекарствения продукт не се извършва в съответствие с данните, предоставени съгласно приложение I, или когато контролът не се осъществява в съответствие с методите за контрол, описани съгласно приложение I.

5. Компетентните органи на държавата членка или, в случай на централизирано разрешение за търговия, Комисията спират действието или отменят разрешението за търговия за категория препарати или за всички препарати, когато някое от изискванията, определени в член 143, вече не е изпълнено.

Член 196

Забрана за доставка или изтегляне на лекарствен продукт от пазара

1. Без да се засягат мерките, предвидени в член 195, компетентните органи на държавите членки и в случай на централизирано разрешение за търговия, Комисията предприемат всички целесъобразни стъпки, за да гарантират, че доставката на лекарствен продукт се забранява и лекарственият продукт се изтегля от пазара, ако се счита, че:

а) лекарственият продукт е вреден;

б) липсва терапевтична ефикасност;

в) съотношението полза/риск не е благоприятно;

г) качественият и количественият състав не отговарят на заявените;

д) контролът върху лекарствения продукт или върху съставките му и контролът при междинния етап на производствения процес не са осъществени, или ако не е изпълнено някое друго изискване или задължение, отнасящо се до издаването на разрешението за производство; или

е) установен е сериозен риск за околната среда или за общественото здраве чрез околната среда, ~~във връзка~~***за справяне*** с който притежателят на разрешението за търговия не е ~~предприел достатъчни мерки~~***е приел достатъчно ефективно решение посредством удовлетворяването на условията, определени в член 44, параграф 1, първа алинея, буква з) или член 87, първа алинея, буква в); при всяко такова решение се вземат предвид също клиничните ползи от лекарствения продукт и нуждите на пациентите, включително наличните алтернативни лечения***. **[Изм. 311]**

2. Компетентният орган на държавата членка или, в случай на централизирано разрешение за търговия, Комисията може да ограничи забраната за доставка на продукта или неговото изтегляне от пазара до спорните партиди.

3. При извънредни обстоятелства в рамките на преходен период компетентният орган на държавата членка или, в случай на централизирано разрешение за търговия, Комисията може да разреши доставянето на лекарствен продукт, чието доставяне е било забранено или който е бил изтеглен от пазара в съответствие с параграфи 1 и 2, на пациенти, които вече се лекуват с него.

Член 197

Лекарствени продукти, за които съществуват съмнения за фалшифициране, и лекарствени продукти, за които съществуват съмнения за недостатъци по отношение на качеството

1. Държавите членки разполагат със система, която има за цел да се предотврати достигането до пациента на лекарствени продукти, за които съществуват съмнения, че са опасни за здравето.

2. Системата, посочена в параграф 1, обхваща получаването и обработката на съобщения за лекарствени продукти, за които съществуват съмнения за фалшифициране, както и за лекарствени продукти, за които съществуват съмнения за недостатъци по отношение на качеството. Системата обхваща също изземването на лекарствени продукти от страна на притежателите на разрешения за търговия, или изтеглянето на лекарствени продукти от пазара по разпореждане на компетентните органи на държавите членки или, в случай на централизирано разрешение за търговия — на Комисията от всички съответни участници във веригата на доставките както в рамките на нормалното работно време, така и извън него. Системата позволява също така изземването на лекарствени продукти от пациентите, които са получили такива продукти, когато е необходимо — със съдействието на медицинските специалисти.

3. Ако съществува съмнение, че съответният лекарствен продукт представлява сериозен риск за общественото здраве, компетентният орган на държавата членка, в която продуктът е бил установен за първи път, без неоправдано забавяне изпраща спешно предупреждение до всички държави членки и до всички участници във веригата на доставките в тази държава членка. Ако се счита, че тези лекарствени продукти са достигнали до пациентите, в срок от 24 часа се правят спешни публични съобщения с цел тези лекарствени продукти да бъдат изтеглени от пациентите. Съобщенията съдържат достатъчно информация относно съмненията за недостатъци по отношение на качеството или за фалшифициране и свързаните с това рискове.

Член 198

Спиране на действието или отмяна на разрешение за производство

В допълнение към мерките, посочени в член 196, компетентният орган на държавата членка може да спре производството или вноса на лекарствени продукти, идващи от трети държави, или да спре действието или да отмени разрешението за производство за категория препарати или за всички препарати, когато не са спазени разпоредбите на членове 144, 147, 153 и 191.

Член 199

Отказ, спиране на действието или отмяна в рамките на директивата

1. Разрешение за търговия с лекарствен продукт не може да бъде отказано или отменено, нито действието му да бъде спряно, освен на основанията, определени в настоящата директива.

2. Не може да се взема решение за спиране на производството или вноса на лекарствени продукти, идващи от трети държави, за забрана на доставката или изтегляне от пазара на лекарствен продукт, освен на основанията, посочени в член 195, параграф 5 и в член 196.

Глава XVI

Общи разпоредби

Член 200

Компетентни органи на държавите членки

1. Държавите членки определят компетентни органи, които изпълняват задачите по настоящата директива.

2. Държавите членки гарантират наличието на достатъчно финансови средства за осигуряване на персонала и на другите ресурси***, включително подходяща цифрова инфраструктура***, необходими на компетентните органи за извършването на дейностите, които се изискват съгласно настоящата директива и съгласно [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004]. **[Изм. 312]**

3. Компетентните органи на държавите членки си сътрудничат помежду си и с Агенцията и Комисията при изпълнението на своите задачи съгласно настоящата директива и съгласно [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], за да се гарантира правилното прилагане и надлежното изпълнение. Компетентните органи на държавите членки си предават взаимно цялата необходима информация.

4. Компетентният орган на държавата членка може да обработва лични данни за здравословното състояние от източници, различни от клинични изследвания***, включително данни от реалния свят***, в подкрепа на своите задачи в областта на общественото здраве, и по-специално на оценката и наблюдението на лекарствените продукти, с цел подобряване на надеждността на научната оценка или проверка на претенциите на заявителя или притежателя на разрешението за търговия. **[Изм. 313]**

Обработването на лични данни съгласно настоящата директива се извършва в съответствие с Регламент (ЕС) 2016/679 и Регламент (ЕС) 2018/1725, според случая.

Член 201

Сътрудничество с други органи

1. При прилагането на настоящата директива държавите членки гарантират, че когато възникнат въпроси относно регулаторния статус на даден лекарствен продукт, свързани с връзката му с вещества от човешки произход, както е посочено в Регламент (ЕС) № [Регламента относно ВЧП], компетентните органи на държавите членки се консултират ***с Агенцията и*** със съответните органи, създадени съгласно посочения регламент. **[Изм. 314]**

2. При прилагането на настоящата директива държавите членки предприемат необходимите мерки, за да се гарантира сътрудничеството между компетентните органи по лекарствените продукти и митническите органи.

2а. С цел подобряване на нормативната сигурност и междусекторното сътрудничество, Комисията, когато е необходимо, организира съвместни срещи между Агенцията и съответните консултативни и регулаторни органи, създадени съгласно друго законодателство на Съюза, за оценка, за целите на настоящата директива, на нововъзникващите тенденции и въпроси относно нормативния статут на продуктите и за постигане на съгласие по общи принципи за нормативния статут. Обобщенията и заключенията от тези съвместни заседания се оповестяват публично, включително становищата и заключенията на всеки от съответните органи. **[Изм. 315]**

Член 202

Обмен на информация между държавите членки относно разрешенията за производство или за търговия на едро с лекарствени продукти

1. Държавите членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че компетентни органи на съответните държави членки предават един на друг информацията, необходима за осигуряване на изпълнението на изискванията, предвидени по отношение на разрешенията, посочени в членове 142 и 163, на сертификатите, посочени в член 188, параграф 13 или на разрешенията за търговия.

2. При получаване на обосновано искане държавите членки изпращат по електронен път докладите, посочени в член 188, на компетентните органи на друга държава членка или на Агенцията.

3. Заключенията, направени в съответствие с член 188, параграф 13 или параграф 14, са валидни в целия Съюз.

4. В изключителни случаи обаче, ако по причини, свързани с общественото здраве, дадена държава членка не може да приеме заключенията, направени след извършване на инспекция по член 188, параграф 1, тя уведомява без неоправдано забавяне Комисията и Агенцията. Агенцията уведомява засегнатите държави членки.

5. Когато Комисията бъде уведомена за тези различия в становищата, тя може, след консултации със засегнатите държави членки, да поиска инспекторът, извършил първата инспекция, да извърши нова инспекция; инспекторът може се придружава от други двама инспектори от държави членки, които не са страна по разногласието.

Член 203

Информация относно забрана на доставката или друго действие във връзка с разрешение за търговия

1. Всяка държава членка предприема всички подходящи мерки, за да гарантира, че решенията за издаване на разрешение за търговия, за отказ или отмяна на разрешение за търговия, за отмяна на решение за отказ или отмяна на разрешение за търговия, за забрана на доставката или за изтегляне на продукт от пазара, заедно с мотивите, на които се основават тези решения, се съобщават на Агенцията без неоправдано забавяне.

2. В допълнение към уведомлението съгласно член 116 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004] притежателят на разрешението за търговия декларира без неоправдано забавяне дали действието, за което е направено уведомление, се предприема на някое от основанията, посочени в член 195 или в член 196, параграф 1.

3. Притежателят на разрешението за търговия отправя уведомлението съгласно параграф 2 и в случаите, когато действието е предприето в трета държава и е на някое от основанията, посочени в член 195 или в член 196, параграф 1.

4. Притежателят на разрешението за търговия уведомява Агенцията и в случаите, когато действието, посочено в параграфи 2 или 3, е предприето на някое от основанията, посочени в член 195 или в член 196, параграф 1.

5. Агенцията препраща без неоправдано забавяне уведомленията, получени в съответствие с параграф 4, на всички държави членки.

6. Държавите членки гарантират, че на Световната здравна организация се предоставя без неоправдано забавяне подходяща информация относно действията, предприети съгласно параграфи 1 и 2, които могат да засегнат защитата на общественото здраве в трети държави, с копие до Агенцията.

7. Агенцията публикува ежегодно списък на лекарствените продукти, за които разрешението за търговия е отказано, отменено или действието му е спряно в Съюза, чиито доставки са забранени или които са изтеглени от пазара, включително причините за подобно действие.

Член 204

Уведомяване за решенията, свързани с разрешения за търговия

1. Всяко решение, посочено в настоящата директива, което е взето от компетентните органи на дадена държава членка, се придружава от подробно изложение на мотивите, на които се основава.

2. Засегнатата страна се уведомява за решението, като ѝ се предоставя информация за средствата за правна защита, с които разполага съгласно действащото законодателство, и за срока, в който може да се ползва от такава правна защита.

3. Решенията за издаване или отмяна на разрешение за търговия се оповестяват публично.

Член 205

Разрешаване на лекарствен продукт на основания, свързани с общественото здраве

1. При липса на разрешение за търговия или на подадено заявление за лекарствен продукт, разрешен в друга държава членка в съответствие с дял III, всяка държава членка може да разреши пускането на пазара на този лекарствен продукт по основателни причини в интерес на общественото здраве.

2. Когато държава членка се ползва от тази възможност, тя приема необходимите мерки, за да гарантира спазването на изискванията на настоящата директива, по-специално тези, посочени в глави IV, VI, IX, XIII и XIV и в член 206. Държавите членки могат да решат, че член 74, параграфи 1—3 не се прилагат за лекарствените продукти, разрешени съгласно параграф 1.

3. Преди да издаде такова разрешение за търговия, държавата членка:

а) уведомява притежателя на разрешението за търговия в държавата членка, в която съответният лекарствен продукт е разрешен, относно предложението за издаване на разрешение за търговия по настоящия член за съответния лекарствен продукт;

б) може да поиска от компетентния орган на тази държава членка да представи копия от доклада за оценка, посочен в член 43, параграф 5, и от разрешението за търговия, което е в сила за съответния лекарствен продукт. Ако е отправено такова искане, компетентният орган на тази държава членка предоставя в срок от 30 дни от получаване на искането копие от доклада за оценка и от разрешението за търговия за съответния лекарствен продукт.

4. Комисията създава публично достъпен регистър на лекарствените продукти, разрешени по параграф 1. Държавите членки уведомяват Комисията, когато се разрешава лекарствен продукт или действието на разрешението му се спира съгласно параграф 1, включително и за наименованието или фирмата и постоянния адрес на притежателя на разрешението за търговия. Комисията съответно изменя регистъра на лекарствените продукти и предоставя този регистър на разположение на уебсайта си.

Член 206

Санкции

1. Държавите членки установяват правилата относно санкциите, приложими при нарушения на национални разпоредби, приети в съответствие с настоящата директива, и вземат всички мерки, необходими за осигуряване на прилагането им. Санкциите трябва да бъдат ефективни, пропорционални и възпиращи. Държавите членки незабавно уведомяват Комисията за тези правила и мерки и за всяко последващо изменение, което ги засяга.

Тези санкции не са по-ниски от приложимите за нарушения на националното право с подобен характер и значение.

1а. При определяне на вида и размера на санкциите, които следва да бъдат наложени в случай на нарушения, компетентните органи на държавите членки надлежно отчитат всички относими обстоятелства около конкретното нарушение и следното:

а) естеството, тежестта и степента на нарушението;

б) дали нарушението е извършено еднократно или многократно;

в) когато е целесъобразно, дали нарушението е извършено умишлено, или по небрежност;

г) всяко предприето от нарушителя действие за намаляване или отстраняване на причинената вреда;

***д) степента на сътрудничество с компетентните органи с цел отстраняване на нарушението и ограничаване на евентуалните неблагоприятни последици от него.* [Изм. 316]**

2. Правилата, посочени в параграф 1, първа алинея, се отнасят, наред с другото, до следното:

а) производството, разпространението, посредничеството, вноса и износа на фалшифицирани лекарствени продукти, както и продажбата от разстояние на фалшифицирани лекарствени продукти на потребителите;

б) неспазване на разпоредбите, предвидени в настоящата директива, във връзка с производството, разпространението, вноса и износа на активни вещества;

в) неспазване на разпоредбите, предвидени в настоящата директива, във връзка с употребата на помощни вещества;

г) неспазване на разпоредбите, предвидени в настоящата директива, във връзка с фармакологичната бдителност;

д) неспазване на разпоредбите, предвидени в настоящата директива, във връзка с рекламата.

***да) неспазването на задълженията, установени в член 58а, подлежи на налагане на ефективни, пропорционални и възпиращи финансови санкции.* [Изм. 317]**

3. Когато е уместно, санкциите са съобразени с риска за общественото здраве, породен от фалшифицирането на лекарствени продукти.

Член 207

Събиране ***и управление*** на неизползвани лекарствени продукти или на лекарствени продукти с изтекъл срок на годност
[Изм. 318]

Държавите членки осигуряват наличието на необходимите системи за събиране ***и управление*** на лекарствени продукти, които не се използвани или са с изтекъл срок на годност***, както и правилно управление на събраните лекарствени продукти, без да се допускат технически предотвратили изтичания в околната среда***. **[Изм. 319]**

1а. Най-късно до... [18 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива] държавите членки изготвят национални планове, включващи мерки, предназначени за:

а) наблюдение на степента на правилно и неправилно обезвреждане на неизползвани лекарствени продукти и на лекарствени продукти с изтекъл срок на годност;

б) информиране на широката общественост за рисковете за околната среда, свързани с неправилното обезвреждане на лекарствени продукти, по-специално на такива, които съдържат веществата, посочени в член 22, параграф 2;

в) информиране на медицинските специалисти за рисковете за околната среда, свързани с неправилното обезвреждане на неизползвани лекарствени продукти или на лекарствени продукти с изтекъл срок на годност, по-специално на такива, които съдържат веществата, посочени в член 22, параграф 2;

г) повишаване на процента на правилно обезвреждане на неизползвани лекарствени продукти или на лекарствени продукти с изтекъл срок на годност; както и

д) определяне на публични или частни участници, или двете, отговорни за системите за събиране, посочени в параграф 1. **[Изм. 320]**

1б. Държавите членки представят националните планове на Комисията. **[Изм. 321]**

Член 208

Декларация за интереси

1. За да се гарантират независимостта и прозрачността, държавите членки предприемат необходимите мерки членовете на персонала на компетентния орган, отговорни за издаване на разрешения, докладчиците и експертите, имащи отношение към издаването на разрешения и към надзора върху лекарствените продукти, да нямат ***преки или косвени*** финансови или други интереси във фармацевтичната промишленост, които биха могли да повлияят на тяхната безпристрастност ***и независимост***. Тези лица подават ~~ежегодна~~***годишна*** декларация за финансовите си интереси ***и я актуализират всяка година и винаги, когато е необходимо***. ***Декларацията се представя при поискване.*** **[Изм. 322]**

2. Освен това държавите членки гарантират, че компетентният орган оповестява публично своя процедурен правилник и процедурните правилници на своите комитети***, включително на техните работни и експертни групи***, дневния ред на своите заседания и протоколите от тях, заедно с взетите решения, данни за гласуванията и мотивите за тях, включително становищата на малцинството. **[Изм. 323]**

Глава XVII

Специални разпоредби относно Кипър, Ирландия, Малта и Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия

Член 209

Разпоредби, отнасящи се до Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия

1. Чрез дерогация от член 5 компетентните органи на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия могат временно да разрешат доставките за пациенти в Северна Ирландия на лекарствен продукт, спадащ към категориите, посочени в член 3, параграфи 1 и 2 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004], ако са изпълнени всички посочени по-долу условия:

а) за съответния лекарствен продукт е издадено разрешение за търговия от компетентния орган на Обединеното кралство за части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия;

б) съответният лекарствен продукт се предлага единствено на пациенти или крайни потребители на територията на Северна Ирландия и не се предоставя в никоя държава членка.

Максималният срок на валидност на временното разрешение е шест месеца.

Независимо от определения срок на валидност временното разрешение престава да бъде валидно, ако бъде издадено разрешение за търговия за съответния лекарствен продукт в съответствие с член 13 от [преработения Регламент (ЕО) № 726/2004] или ако такова разрешение за търговия бъде отказано в съответствие с посочения член.

2. Чрез дерогация от член 56, параграф 4 компетентните органи на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия могат да издават разрешения за търговия:

а) на заявители, установени в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия;

б) на притежатели на разрешения за търговия, установени в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, в съответствие с процедурата по взаимно признаване или с децентрализираната процедура, предвидени в глава III, раздели 3 и 4.

Компетентните органи на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия могат да удължават срока на валидност на разрешенията за търговия, издадени преди 20 април 2022 г., на притежатели на разрешения за търговия, установени в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия.

3. Чрез дерогация от член 33, параграфи 1, 3 и 4 и член 35, параграф 1, ако заявлението за издаване на разрешение за търговия е подадено в една или повече държави членки и в Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия или ако заявлението за издаване на разрешение за търговия е подадено в Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия за лекарствен продукт, който вече е изследван или вече е разрешен в държава членка, не е необходимо заявлението относно Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия да бъде подавано в съответствие с разпоредбите на глава III, раздели 3 и 4, ако са изпълнени всички посочени по-долу условия:

а) разрешението за търговия за Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия е издадено от компетентния орган за Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия в съответствие с правото на Съюза и това съответствие с правото на Съюза е гарантирано по време на срока на валидност на това разрешение за търговия;

б) лекарствените продукти, разрешени от компетентния орган за Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия, се предлагат на пациенти или крайни потребители само на територията на Северна Ирландия и не се предлагат в нито една държава членка.

4. На притежателя на разрешение за търговия за лекарствен продукт, за който вече е издадено разрешение за търговия за Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия в съответствие с разпоредбите на глава III, раздели 3 и 4 преди 20 април 2022 г., се разрешава да оттегли разрешението за търговия за Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия от процедурата по взаимно признаване или от децентрализираната процедура и да подаде заявление за издаване на разрешение за търговия за този лекарствен продукт до компетентните органи на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия в съответствие с параграф 1.

5. Що се отнася до изпитването за контрол на качеството съгласно член 8, извършвано в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, във връзка с лекарствени продукти, включени в списъка по член 211, параграф 9, различни от разрешените от Комисията, компетентните органи на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия може да преценят, че е налице „оправдан случай“ по смисъла на член 8, буква б), без да извършват оценка за всеки отделен случай, при условие че:

а) всяка партида от съответните лекарствени продукти се освобождава от квалифицирано лице в обект в Съюза или в Северна Ирландия или от квалифицирано лице в обект в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, което прилага стандарти за качество, равностойни на изложените в член 153;

б) по отношение на определено от третата страна предприятие, провеждащо изпитването за контрол на качеството, се упражнява надзор от компетентния орган на Обединеното кралство, включително чрез извършване на проверки на място;

в) когато освобождаването на партиди се извършва от квалифицирано лице, което пребивава и извършва дейност в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, притежателят на разрешението за производство декларира, че към 20 април 2022 г. не разполага с квалифицирано лице, което пребивава и извършва дейност в Съюза.

6. Чрез дерогация от член 142, параграф 1 компетентните органи на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия допускат вноса на лекарствени продукти от части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, от притежатели на разрешение за търговия на едро по член 163, параграф 1, които не притежават съответно разрешение за производство, ако са изпълнени всички посочени по-долу условия:

а) лекарствените продукти са преминали през изпитване за контрол на качеството в Съюза, както е предвидено в член 153, параграф 3, или в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, при спазване на член 8, буква б);

б) лекарствените продукти са били обект на освобождаване на партида от квалифицирано лице в Съюза в съответствие с член 153, параграф 1 или, за лекарствени продукти, разрешени от компетентните органи на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия, в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, при прилагане на стандарти за качество, равностойни на изложените в член 153, параграф 1;

в) разрешението за търговия за съответния лекарствен продукт е издадено в съответствие правото на Съюза от компетентния орган на държава членка или от Комисията, или — по отношение на лекарствените продукти, пуснати на пазара в Северна Ирландия — от компетентния орган на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия;

г) лекарствените продукти се предлагат единствено на пациенти или крайни потребители в държавата членка, в която са внесени, или, ако са внесени в Северна Ирландия, се предлагат единствено на пациенти или крайни потребители в Северна Ирландия;

д) върху лекарствените продукти са нанесени показателите за безопасност, посочени в член 67.

7. За партиди от лекарствени продукти, които са изнесени от държава членка в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, а впоследствие са внесени в Северна Ирландия, дейностите по контрол при внос, посочени в член 153, параграф 1, първа и втора алинея, не се изискват, при условие че тези партиди са преминали през такъв контрол в държава членка, преди да бъдат изнесени в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, и са придружени от докладите за контрол, посочени в член 153, параграф 1, трета алинея.

8. Когато разрешението за производство е издадено от компетентния орган на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия, квалифицираното лице, посочено в член 151, параграф 1, може да пребивава и да извършва дейност в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия. Настоящият параграф не се прилага, когато към 20 април 2022 г. притежателят на разрешението за производство вече разполага с квалифицирано лице, което пребивава и извършва дейност в Съюза.

9. Чрез дерогация от член 99, параграф 5, когато разрешението за търговия е издадено от компетентния орган на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия, квалифицираното лице, посочено в член 99, параграф 4, буква а), може да пребивава и да извършва дейност в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия. Настоящият параграф не се прилага, когато към 20 април 2022 г. притежателят на разрешението за търговия вече разполага с квалифицирано лице, което пребивава и извършва дейност в Съюза.

10. Компетентните органи на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия публикуват на своя уебсайт списък на лекарствените продукти, за които са приложили или възнамеряват да приложат дерогациите, посочени в настоящия член, и гарантират, че списъкът се актуализира и управлява по независим начин, най-малко на шест месеца.

Член 210

Регулаторни функции, изпълнявани в Обединеното кралство

1. Комисията постоянно наблюдава тенденциите в Обединеното кралство, които биха могли да засегнат равнището на защита, по отношение на регулаторните функции, посочени в член 99, параграф 4, член 151, параграф 3, член 211, параграфи 1, 2, 5 и 6, член 209, параграфи 6 и 7, които се извършват в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, като отчита по-специално следните елементи:

а) правилата относно издаването на разрешения за търговия, задълженията на притежателя на разрешението за търговия, издаването на разрешения за производство, задълженията на притежателя на разрешението за производство, квалифицираните лица и техните задължения, изпитванията за контрол на качеството, освобождаването на партиди и фармакологичната бдителност, както са предвидени в правото на Обединеното кралство;

б) дали компетентните органи на Обединеното кралство гарантират ефективното прилагане на своя територия на правилата, посочени в буква а), наред с другото, чрез проверки и одити на притежателите на разрешения за търговия, притежателите на разрешения за производство и търговците на едро, намиращи се на тяхна територия, и осъществяването на проверки на място в техните помещения във връзка с упражняването на регулаторните функции, посочени в буква а).

2. Ако Комисията установи, че равнището на защита на общественото здраве, гарантирано от Обединеното кралство чрез правилата, които уреждат производството, разпространението и употребата на лекарствени продукти, както и ефективното прилагане на тези правила, вече не е по същество равностойно на гарантираното в Съюза, или ако Комисията не разполага с достатъчно информация, за да може да установи дали Обединеното кралство гарантира по същество равностойно равнище на защита на общественото здраве, Комисията уведомява Обединеното кралство чрез писмено уведомление и подробно описва причините за това.

В рамките на шестте месеца след писменото уведомление, отправено съгласно първа алинея, Комисията започва консултации с Обединеното кралство с оглед на това да се намери решение за ситуацията, довела до това писмено уведомление. В обосновани случаи Комисията може да удължи този срок с три месеца.

3. Ако за ситуацията, довела до писменото уведомление, отправено съгласно параграф 2, първа алинея, не бъде намерено решение в рамките на срока, посочен в параграф 2, втора алинея, на Комисията се предоставя пълномощието да приеме делегиран акт, с който се изменят или допълват онези разпоредби от посочените в параграф 1, чието прилагане се спира.

4. Когато е приет делегиран акт съгласно член 3, разпоредбите, посочени в уводното изречение на параграф 1, както е предвидено в делегирания акт, спират да се прилагат на първия ден от месеца, следващ влизането в сила на делегирания акт.

5. Когато се намери решение за ситуацията, довела до приемането на делегирания акт съгласно параграф 3, Комисията приема делегиран акт, в който се посочват разпоредбите, чието прилагане е било спряно и отново се възобновява. В такъв случай прилагането на разпоредбите, посочени в делегирания акт, приет съгласно настоящия параграф, се възобновява на първия ден от месеца, следващ влизането в сила на делегирания акт, посочен в настоящия параграф.

Член 211

Разпоредби, отнасящи се за Кипър, Ирландия и Малта и приложими до 31 декември 2024 г.

1. Чрез дерогация от член 56, параграф 4 разрешения за търговия може да се издават в съответствие с процедурата по взаимно признаване или с децентрализираната процедура, предвидени в глава III, раздели 3 и 4, на притежатели на разрешения за търговия, установени в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия.

До 31 декември 2024 г. компетентните органи на Кипър, Ирландия и Малта могат да удължават срока на разрешенията за търговия, издадени преди 20 април 2022 г., на притежатели на разрешения за търговия, установени в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия.

Разрешенията за търговия, които са издадени или чийто срок на валидност е удължен от компетентните органи на Кипър, Ирландия или Малта в съответствие с първа и втора алинея, престават да бъдат валидни най-късно на 31 декември 2026 г.

2. Що се отнася до изпитването за контрол на качеството съгласно член 8, извършвано в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, във връзка с лекарствени продукти, включени в списъка по член 9, различни от разрешените от Комисията, до 31 декември 2024 г. компетентните органи на Кипър, Ирландия и Малта може да преценят, че е налице „оправдан случай“ по смисъла на член 8, буква б), без да извършват оценка за всеки отделен случай, при условие че:

а) всяка партида от съответните лекарствени продукти се освобождава от квалифицирано лице в обект в Съюза или в Северна Ирландия или от квалифицирано лице в обект в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, което прилага стандарти за качество, равностойни на изложените в член 153, параграф 1;

б) по отношение на определено от третата страна предприятие, провеждащо изпитването за контрол на качеството, се упражнява надзор от компетентен орган на Обединеното кралство, включително чрез извършване на проверки на място;

в) когато освобождаването на партиди се извършва от квалифицирано лице, което пребивава и извършва дейност в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, притежателят на разрешението за производство декларира, че към 20 април 2022 г. не разполага с квалифицирано лице, което пребивава и извършва дейност в Съюза.

3. Чрез дерогация от член 142, параграф 1 компетентните органи на Кипър, Ирландия и Малта допускат вноса на лекарствени продукти от части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, от притежатели на разрешение за търговия на едро по член 163, параграф 1, които не притежават съответно разрешение за производство, ако са изпълнени всички посочени по-долу условия:

а) лекарствените продукти са преминали през изпитване за контрол на качеството в Съюза, както е предвидено в член 153, параграф 3, или в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, при спазване на член 8, буква б);

б) лекарствените продукти са били обект на освобождаване на партида от квалифицирано лице в Съюза в съответствие с член 153, параграф 1 или, за лекарствени продукти, разрешени от компетентните органи на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия, в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, при прилагане на стандарти за качество, равностойни на изложените в член 153, параграф 1;

в) разрешението за търговия за съответния лекарствен продукт е издадено в съответствие правото на Съюза от компетентния орган на държава членка или от Комисията, или — по отношение на лекарствените продукти, пуснати на пазара в Северна Ирландия — от компетентния орган на Обединеното кралство по отношение на Северна Ирландия;

г) лекарствените продукти се предлагат единствено на пациенти или крайни потребители в държавата членка, в която са внесени, или, ако са внесени в Северна Ирландия, се предлагат единствено на пациенти или крайни потребители в Северна Ирландия;

д) върху лекарствените продукти са нанесени показателите за безопасност, посочени в член 67.

Член 166, параграф 1, буква б) не се прилага за внос, който отговаря на условията, определени в първа алинея.

4. За партиди от лекарствени продукти, които са изнесени от държава членка в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, а впоследствие са внесени до 31 декември 2024 г. в Кипър, Ирландия или Малта, дейностите по контрол при внос, посочени в член 153, параграф 1, първа и втора алинея, не се изискват, при условие че тези партиди са преминали през такъв контрол в държава членка, преди да бъдат изнесени в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, и са придружени от докладите за контрол, посочени в член 153, параграф 1, трета алинея.

5. Чрез дерогация от член 205, параграф 1 до 31 декември 2024 г., при липса на разрешение за търговия или на подадено заявление за търговия, компетентните органи на Кипър и Малта може да разрешат, по основателни причини в интерес на общественото здраве, пускането на своя национален пазар на лекарствен продукт, разрешен в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия.

Компетентните органи на Кипър и Малта също така могат да запазят в сила или, до 31 декември 2024 г., да удължат срока на валидност на разрешенията за търговия, издадени съгласно член 205, параграф 1 преди 20 април 2022 г., с които се разрешава пускането на националния им пазар на лекарствен продукт, разрешен в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия.

Разрешенията, които са издадени, удължени или запазени в сила съгласно първа или втора алинея, не са валидни след 31 декември 2026 г.

6. Чрез дерогация от член 56, параграф 4 компетентните органи на Малта и Кипър могат да издават разрешенията за търговия, посочени в параграф 5, на притежателите на разрешения за търговия, установени в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия.

7. Когато компетентните органи на Кипър или Малта издадат или удължават срока на валидност на разрешение за търговия, както е посочено в параграф 5, те гарантират спазването на изискванията на настоящата директива.

8. Преди да издадат разрешение за търговия съгласно параграф 5, компетентните органи на Кипър или Малта:

а) уведомяват притежателя на разрешението за търговия в части от Обединеното кралство, различни от Северна Ирландия, относно предложението за издаване на разрешение за търговия или за удължаване на срока на разрешението за търговия съгласно параграфи 5—8 по отношение на съответния лекарствен продукт;

б) може да поискат от компетентния орган в Обединеното кралство да представи относимата информация относно разрешението за търговия за съответния лекарствен продукт.

9. Компетентните органи на Кипър, Ирландия и Малта публикуват на своя уебсайт списък на лекарствените продукти, за които са приложили или възнамеряват да приложат дерогациите, посочени в настоящия член, и гарантират, че списъкът се актуализира и управлява по независим начин, най-малко на шест месеца.

Член 212

Дерогации за лекарствени продукти, пуснати на пазарите на Кипър, Ирландия, Малта или Северна Ирландия

Дерогациите, предвидени в член 211, параграфи 1 и 6, член 8, член 209, параграфи 6 и 7, член 153, параграф 3, член 99, параграф 4 и член 211, параграф 5, не засягат задълженията на притежателя на разрешението за търговия да гарантира качеството, безвредността и ефикасността на лекарствения продукт, пуснат на пазарите на Кипър, Ирландия, Малта или Северная Ирландия, съгласно настоящата директива.

Глава XVIII

Заключителни разпоредби

Член 213

Изменение на приложенията

На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 215 за изменение на приложения I—VI с цел адаптирането им към научно-техническия напредък и за изменение на член 22 по отношение на изискванията на ОРОС, определени в параграфи 2, 3, 4 и 6 от посочения член.

Член 214

Постоянен комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба

1. Комисията се подпомага от Постоянния комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба. Този комитет е комитет по смисъла на Регламент (ЕС) № 182/2011.

2. При позоваване на настоящия параграф се прилага член 5 от Регламент (ЕС) № 182/2011.

3. Ако становището на комитета трябва да бъде получено чрез писмена процедура и е налице позоваване на настоящия параграф, тази процедура се прекратява без резултат само по решение на председателя на комитета, взето в срока, указан за предаване на становището.

4. Процедурният правилник***, списъците на участващите в заседанията субекти, дневният ред на заседанията и протоколите от заседанията, придружени от взетите решения и, когато е приложимо, подробности за гласуванията и обясненията на вот, включително становищата на малцинството,*** на Постоянния комитет по лекарствените продукти ~~за хуманна употреба е~~***се оповестяват*** публично ~~достъпен~~. **[Изм. 324]**

5. Постоянният комитет по лекарствените продукти за хуманна употреба гарантира, че неговият процедурен правилник е адаптиран към необходимостта лекарствените продукти да бъдат предоставят бързо на разположение на пациентите и в него се вземат предвид задачите, възложени на комитета съгласно глава III, и процедурата, предвидена в член 42.

Член 215

Упражняване на делегираните правомощия

1. Правомощието да приема делегирани актове се предоставя на Комисията при спазване на предвидените в настоящия член условия.

2. Правомощието да приема делегирани актове, посочени в член 4, параграф 2, член 24, параграф 5, член 25, параграф 9, член 26, параграф 3, член 28, параграфи 2 и 3, член 27, параграф 3, член 63, параграф 5, член 65, параграф 2, член 67, параграф 2, член 88, параграф 1, член 92, параграф 4, член 126, параграф 1, член 150, параграф 3, член 153, параграф 4, член 161, член 210, параграф 4 и член 213, се предоставя на Комисията за срок от пет години, считано от [СП, моля, въведете датата = датата на влизане в сила на настоящата директива]. Комисията изготвя доклад относно делегирането на правомощия не по-късно от девет месеца преди изтичането на петгодишния срок. Делегирането на правомощия се продължава мълчаливо за срокове с еднаква продължителност, освен ако Европейският парламент или Съветът не възразят срещу подобно продължаване не по-късно от три месеца преди изтичането на всеки срок.

Правомощието да приема делегирани актове, посочено в член 210, параграфи 3 и 5, се предоставя на Комисията за неопределен срок, считано от [СП, моля, въведете датата = датата на влизане в сила на настоящата директива].

3. Делегирането на правомощия, посочени в член 4, параграф 2, член 24, параграф 5, член 25, параграф 9, член 26, параграф 3, член 27, параграф 3, член 28, параграфи 2 и 3, член 63, параграф 5, член 65, параграф 2, член 67, параграф 2, член 88, параграф 1, член 92, параграф 4, член 126, параграф 1, член 150, параграф 3, член 153, параграф 4, член 161, член 210, параграф 4 и член 213, може да бъде оттеглено по всяко време от Европейския парламент или от Съвета. С решението за оттегляне се прекратява посоченото в него делегиране на правомощия. Оттеглянето поражда действие в деня след публикуването на решението в *Официален вестник на Европейския съюз* или на по-късна дата, посочена в решението. То не засяга действителността на делегираните актове, които вече са в сила.

4. Преди приемането на делегиран акт Комисията се консултира с експерти, определени от всяка държава членка в съответствие с принципите, залегнали в Междуинституционалното споразумение от 13 април 2016 г. за по-добро законотворчество.

5. Веднага след като приеме делегиран акт, Комисията нотифицира акта едновременно на Европейския парламент и на Съвета.

6. Делегиран акт, приет съгласно член 6, параграф 2, член 26, параграф 3, член 24, параграф 5, член 28, параграфи 2 и 3, член 27, параграф 3, член 63, параграф 5, член 65, параграф 2, член 67, параграф 2, член 88, параграф 1, член 92, параграф 4, член 126, параграф 1, член 150, параграф 3, член 153, параграф 4, член 161, член 210, параграф 4 и член 213, влиза в сила единствено ако нито Европейският парламент, нито Съветът не са представили възражения в срок от два месеца след нотифицирането на акта на Европейския парламент и на Съвета или ако преди изтичането на този срок и Европейският парламент, и Съветът са уведомили Комисията, че няма да представят възражения. Посоченият срок се удължава с два месеца по инициатива на Европейския парламент или на Съвета.

Член 216

Доклад

1. До [СП, моля, въведете датата = 10 години, считано от 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива] Комисията представя доклад на Европейския парламент и на Съвета относно прилагането на настоящата директива, включително оценка на изпълнението на нейните цели и на ресурсите, необходими за нейното прилагане***, включително относно преразгледаната рамка за нормативните срокове за защита на данните***. **[Изм. 325]**

1а. До... [2 години от датата на влизане в сила на настоящата директива] Комисията представя на Европейския парламент и на Съвета доклад за оценка на целесъобразността на рамката за хомеопатичните продукти, по-специално аспектите на общественото здраве и защитата на пациентите. Когато е целесъобразно, този доклад се придружава от законодателно предложение. **[Изм. 326]**

Член 216а

Насърчаване на научните изследвания и иновациите във връзка с лекарствени продукти и тяхното производство в Съюза

1. Комисията изготвя стратегия относно научните изследвания във връзка с лекарствени продукти, иновациите и тяхното производство в Съюза въз основа на резултатите, публикувани в доклада, определен в параграф 2. Държавите членки се насърчават да участват в тази стратегия.

2. До...[две години от датата на влизане в сила на настоящата директива] Комисията представя оценка на въздействието, в която се оценяват потенциалните мерки, които да бъдат приложени на равнището на Съюза и на равнището на държавите членки за насърчаване на научните изследвания и иновациите във връзка с лекарствени продукти от критично значение и тяхното производство в Съюза. В този доклад се прави оценка на въздействието на мерки като:

а) финансиране и стимули за насърчаване и привличане, насочени към благоприятстване на научните изследвания и иновациите в Съюза, включително публично и частно финансиране за предклинични и клинични изследвания и иновации;

б) публично-частни партньорства в областта на научните изследвания и иновациите;

в) регулаторна подкрепа за публични субекти в областта на научните изследвания и иновациите;

г) стимули за производство на лекарствени продукти от критично значение в рамките на Съюза.

***Всички предложени мерки са в съответствие с развитието на стратегическа автономност на Съюза по отношение на лекарствените продукти.* [Изм. 327]**

Член 217

Отмяна

1. Директива 2001/83/ЕО се отменя, считано от [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива].

2. Директива 2009/35/ЕО се отменя, считано от [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива].

3. Позоваванията на отменените директиви 2001/83/ЕО и 2009/35/ЕО се считат за позовавания на настоящата директива. Позоваванията на отменената Директива 2001/83/ЕО се четат съгласно таблицата на съответствието в приложение VIII.

Член 218

Преходни разпоредби

1. Процедурите относно заявленията за разрешения за търговия за лекарствени продукти, валидирани в съответствие с член 19 от Директива 2001/83/ЕО преди [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива], които не са били приключени към [СП, моля, въведете датата = денят преди навършването на 18 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива], се приключват в съответствие с член 29.

2. Процедурите, започнати въз основа на членове 29, 30, 31 и 107и от Директива 2001/83/ЕО преди [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива], които не са били приключени към [СП, моля, въведете датата = денят преди навършването на 18 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива], се приключват, според случая, в съответствие с членове 32—34 или член 107к на посочената директива, както е приложима на [СП, моля, въведете датата = денят преди навършването на 18 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива].

3. Настоящата директива се прилага и за лекарствени продукти, разрешени в съответствие с Директива 2001/83/ЕО преди [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива].

Настоящата директива се прилага и за регистрациите на хомеопатични лекарствени продукти и традиционни растителни лекарствени продукти, извършени в съответствие с Директива 2001/83/ЕО преди [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива].

4. Чрез дерогация от глава VI лекарствените продукти, пуснати на пазара в съответствие с Директива 2001/83/ЕО преди [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива], може да продължат да се предлагат на пазара до [СП, моля, въведете датата = пет години, считано от 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива], при условие че отговарят на разпоредбите относно етикетирането и листовката, установени в дял V от Директива 2001/83/ЕО, както е приложима на [СП, моля, въведете датата = деня преди навършването на 18 месеца от датата на влизане в сила на настоящата директива].

5. Чрез дерогация от член 81 референтните лекарствени продукти, за които заявлението за разрешение за търговия е подадено преди [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива], подлежат на разпоредбите относно сроковете на защита на данните, посочени в член 10 от Директива 2001/83/ЕО, както е приложима на [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива], до [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива].

6. Чрез дерогация от параграф 3 задълженията за докладване, посочени в член 57, не се прилагат по отношение на лекарствените продукти, разрешени в съответствие с Директива 2001/83/ЕО преди [СП, моля, въведете датата = 18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива].

Член 219

Транспониране

1. Държавите членки въвеждат в сила законовите, подзаконовите и административните разпоредби, необходими, за да се съобразят с настоящата директива, до [18 месеца след датата на влизане в сила на настоящата директива]. Те незабавно съобщават на Комисията текста на тези разпоредби.

2. Когато държавите членки приемат тези разпоредби, в тях се съдържа позоваване на настоящата директива или то се извършва при официалното им публикуване. Те включват също така уточнение, че позоваванията в съществуващите законови, подзаконови и административни разпоредби на директивите, отменени с настоящата директива, се считат за позовавания на настоящата директива. Условията и редът на позоваване се определят от държавите членки.

3. Държавите членки съобщават на Комисията текста на основните разпоредби от националното законодателство, които те приемат в областта, уредена с настоящата директива.

Член 220

Влизане в сила

Настоящата директива влиза в сила на двадесетия ден след деня на публикуването ѝ в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Член 221

Адресати

Адресати на настоящата директива са държавите членки.

Съставено в … на […] година.

За Европейския парламент
Председател

За Съвета
Председател

Приложение I

ИНФОРМАЦИЯ, ПОСОЧЕНА В ЗАЯВЛЕНИЕТО

(1) Име или фирма и постоянен адрес на заявителя и където е приложимо — на производителя.

(2) Наименование на лекарствения продукт.

(3) Качествени и количествени данни за всички съставки на лекарствения продукт, включително позоваването на международното му непатентно наименование (INN), препоръчано от Световната здравна организация, когато съществува INN за лекарствения продукт, или позоваване на съответното химическо наименование.

(4) Оценка на риска за околната среда (ОРОС) в съответствие с изискванията, установени в членове 22 и 23.

(5) За лекарствен продукт за хуманна употреба, съдържащ или състоящ се от генетично модифицирани организми — оценка на риска за околната среда, идентифицираща и характеризираща възможните опасности за човешкото здраве, за животните и за околната среда. Оценката се извършва в съответствие с елементите, описани в член 8 от [преразгледания Регламент (ЕО) № 726/2004], и с изискванията на приложение II към настоящата директива, въз основа на принципите, определени в приложение II към Директива № 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([1]), като се вземат предвид специфичните характеристики на лекарствените продукти.

(6) Описание на метода на производство.

(7) Терапевтични показания, противопоказания и нежелани лекарствени реакции.

(8) Дозировка, лекарствена форма, начин на приложение и път на въвеждане и предполагаем срок на годност.

(9) Основания за всякакви предпазни мерки и мерки за безопасност, които да бъдат взети при съхранението на лекарствения продукт, при прилагането му на пациентите и при унищожаването на отпадъците от продукта, придружени с указание за потенциалните рискове от лекарствения продукт за околната среда.

(10) Описание на методите за контрол, използвани от производителя.

(11) Писмено потвърждение, че производителят на лекарствения продукт е проверил, чрез провеждането на одити, спазването от страна на производителя на активното вещество на принципите за добра производствена практика в съответствие с член 160. В писменото потвърждение се посочва датата на одита и се включва декларация, удостоверяваща, че резултатите от одита потвърждават, че при производството са спазени принципите за добра производствена практика.

(12) Резултати от:

а) фармацевтичните (физико-химични, биологични или микробиологични) тестове,

б) неклиничните (токсикологични и фармакологични) тестове,

в) клиничните изпитвания.

(13) Когато е уместно, доказателства от други източници на клинични данни (неинтервенционни клинични изследвания, регистри).

([1]) Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 г. относно съзнателното освобождаване на генетично модифицирани организми в околната среда и за отмяна на Директива 90/220/ЕИО на Съвета — Декларация на Комисията (ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1).

(14) Резюме на системата за фармакологична бдителност на заявителя, което включва следните елементи:

а) доказателство, че заявителят разполага с квалифицирано лице, отговарящо за фармакологичната бдителност;

б) държавите членки, в които квалифицираното лице пребивава и изпълнява своите задачи;

в) данните за контакт на квалифицираното лице;

г) подписана от заявителя декларация, че разполага с необходимите средства да изпълнява задачите и отговорностите, изброени в глава VI;

д) препратка към мястото, където се поддържа основната документация на системата за фармакологична бдителност за лекарствения продукт.

(15) План за управление на риска с описание на системата за управление на риска, която заявителят ще въведе за съответния лекарствен продукт, заедно с резюме на плана.

(16) Декларация, че клиничните изпитвания, провеждани извън Европейския съюз, отговарят на етичните изисквания на Регламент (ЕС) № 536/2014.

(17) Кратка характеристика на продукта в съответствие с член 62, макет на външната опаковка, съдържаща данните, предвидени в приложение IV, и на първичната опаковка на лекарствения продукт, съдържаща данните, предвидени в член 66, заедно с листовка в съответствие с член 64.

(18) Документ, от който е видно, че в своята държава производителят има разрешение да произвежда лекарствени продукти.

(19) Копия от следните документи:

а) всяко разрешение за търговия, получено в друга държава членка или в трета държава, с цел пускане на лекарствения продукт на пазара, обобщение на данните за безопасност, включително данните, съдържащи се в периодичните актуализирани доклади за безопасност, когато такива са налице, и докладите за подозирани нежелани лекарствени реакции, заедно със списък на държавите членки, в които е в процес на разглеждане заявление за разрешение за търговия, подадено в съответствие с настоящата директива;

б) кратката характеристика на продукта, предложена от заявителя в съответствие с член 62 или одобрена от компетентните органи на държавата членка в съответствие с член 43, и листовката, предложена в съответствие с член 64 или одобрена от компетентните органи на държавата членка в съответствие с член 76;

в) данни за всяко решение за отказ за издаване на разрешение за търговия, независимо дали в Съюза или в трета държава, както и мотивите за такова решение.

(20) Копие от всяко обозначение на лекарствения продукт като лекарствен продукт сирак, както е определено в член 63 от [преразгледания Регламент (ЕО) № 726/2004], придружено от копие от съответното становище на Агенцията.

(21) Когато заявлението се отнася до антимикробен лекарствен продукт, заявлението съдържа също така:

а) план за управление на ~~употребата на антимикробни~~***антимикробните*** средства ***и за достъпа до тях***, в който по-специално се посочва: **[Изм. 328]**

i) информация относно мерките за намаляване на риска с цел ограничаване на развитието на антимикробна резистентност, свързано с употребата, предписването и прилагането на лекарствения продукт;

ii) как притежателят на разрешението за търговия възнамерява да наблюдава и да докладва на компетентния орган резистентността към антимикробния лекарствен продукт;

iia) информация относно мерките за стратегия за насърчаване на достъпа, включително предложения капацитет на производствената верига; **[Изм. 329]**

iiб) информация относно мерки за осигуряване на своевременно получаване на маркетингови одобрения за най-важните територии; както и **[Изм. 330]**

iiв) информация за мерките за наблюдение на ефективността на управлението и достъпа. **[Изм. 331]**

б) описание на специалните изисквания за предоставяне на информация, посочени в член 58;

в) данни за размера на опаковката, която съответства на обичайната дозировка и на обичайната продължителност на лечението.

(22) Когато заявлението се отнася до разрешение за търговия с радионуклиден генератор, в допълнение към изискванията, посочени в членове 6 и 9, то съдържа също така:

а) общо описание на системата заедно с подробно описание на компонентите на системата, които може да повлияят на състава или на качеството на препарата, съдържащ дъщерен нуклид; както и

б) качествените и количествените данни на елуата или сублимата.

(23) Сертификати за добри производствени практики.

Приложение II

АНАЛИТИЧНИ, ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ СТАНДАРТИ И ПРОТОКОЛИ ЗА ИЗПИТВАНИЕТО НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение и общи принципи

Част I: Стандартизирани изисквания за досие за разрешение за търговия

1. Модул 1: Административна информация

1.1. Съдържание

1.2. Формуляр за заявление

1.3. Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка

1.3.1. Кратка характеристика на продукта

1.3.2. Етикет и листовка

1.3.3. Макети и образци

1.3.4. Кратки характеристики на продукта, вече одобрени в държавите членки

1.4. Информация за експертите

1.5. Специфични изисквания за различните видове заявления

1.6. Оценка на риска за околната среда

2. Модул 2: Резюмета

2.1. Общо съдържание

2.2. Въведение

2.3. Общо резюме на качеството

2.4. Обзор на неклиничните данни

2.5. Обзор на клиничните данни

2.6. Резюме на неклиничните данни

2.7. Резюме на клиничните данни

3. Модул 3: Химична, фармацевтична и биологична информация относно лекарствените продукти, съдържащи химични и/или биологични активни вещества

3.1. Формат и представяне

3.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

3.2.1. Активно(и) вещество(а)

3.2.1.1. Обща информация и информация относно изходните материали и суровините

3.2.1.2. Производствен процес на активното(ите) вещество(а)

3.2.1.3. Охарактеризиране на активното(ите) вещество(а)

3.2.1.4. Контрол на активното(ите) вещество(а)

3.2.1.5. Сравнителни еталони или материали

3.2.1.6. Система от опаковка и запечатване на активното вещество

3.2.1.7. Стабилност на активното(ите) вещество(а)

3.2.2. Краен лекарствен продукт

3.2.2.1. Описание и състав на крайния лекарствен продукт

3.2.2.2. Фармацевтично разработване

3.2.2.3. Производствен процес на крайния лекарствен продукт

3.2.2.4. Контрол на помощните вещества

3.2.2.5. Контрол на крайния лекарствен продукт

3.2.2.6. Сравнителни еталони или материали

3.2.2.7. Опаковка и запечатване на крайния лекарствен продукт

3.2.2.8. Стабилност на крайния лекарствен продукт

4. Модул 4: Неклинични доклади

4.1. Формат и представяне

4.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

4.2.1. Фармакология

4.2.2. Фармакокинетика

4.2.3. Токсикология

5. Модул 5: Доклади от клинични изследвания

5.1. Формат и представяне

5.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

5.2.1. Доклади от биофармацевтични изследвания

5.2.2. Доклади от изследвания относно фармакокинетиката с използване на човешки биоматериали

5.2.3. Доклади от фармакокинетични изследвания при хора

5.2.4. Доклади от фармакодинамични изследвания при хора

5.2.5. Доклади от проучвания за ефикасност и безопасност

5.2.5.1. Доклади от контролирани клинични изследвания относно заявеното показание

5.2.5.2. Доклади от неконтролирани клинични изследвания, доклади от анализи на данни от повече от едно изследване и доклади от други клинични изследвания

5.2.6. Доклади от опита, придобит след пускане на пазара

5.2.7. Формуляри за описание на клиничен случай и списъци на отделните пациенти

Част II: Специфични досиета за разрешение за търговия и изисквания

1. Добре установена медицинска употреба

2 Сходни по същество лекарствени продукти

3. Допълнителни данни, които се изискват в специфични ситуации

4. Сходни биологични лекарствени продукти

5. Лекарствени продукти с фиксирана комбинация

6. Документация за заявления при извънредни обстоятелства

7. Смесени заявления за разрешение за търговия

Част III: СПЕЦИАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

1. Биологични лекарствени продукти

1.1. Лекарствен продукт, получен от плазма

1.2. Ваксини

2. Радиофармацевтици и прекурсори

2.1. Радиофармацевтици

2.2. Радиофармацевтични прекурсори за целите на радиоактивното маркиране

3. Хомеопатични лекарствени продукти

4. Растителни лекарствени продукти

5. Лекарствени продукти сираци

Част IV: Лекарствени продукти за модерна терапия

1. Въведение

2. Определения

2.1. Лекарствен продукт за генна терапия

2.2. Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки

3. Специфични изисквания по отношение на модул 3

3.1. Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

3.2. Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

3.2.1. Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали

3.2.1.1. Лекарствен продукт за генна терапия, съдържащ секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и)

3.2.1.2. Лекарствен продукт за генна терапия, съдържащ генетично модифицирани клетки

3.2.2. Специфични изисквания

3.3. Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство

3.3.1. Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали

3.3.2. Специфични изисквания

3.3.2.1. Изходни материали

3.3.2.2. Производствен процес

3.3.2.3. Охарактеризиране и стратегия за контрол

3.3.2.4. Помощни вещества

3.3.2.5. Проучване на разработването

3.3.2.6. Сравнителни материали

3.4. Специфични изисквания за лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия

3.4.1. Лекарствен продукт за модерна терапия, съдържащ медицински изделия, съгласно посоченото в член 7 от Регламент (ЕО) № 1394/2007

3.4.2. Комбинирани лекарствени продукти за модерна терапия съгласно определението в член 2, параграф 1, буква г) от Регламент (ЕО) № 1394/2007

4. Специфични изисквания по отношение на модул 4

4.1. Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

4.2. Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

4.2.1. Фармакология

4.2.2. Фармакокинетика

4.2.3. Токсикология

4.3. Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство

4.3.1. Фармакология

4.3.2. Фармакокинетика

4.3.3. Токсикология

5. Специфични изисквания по отношение на модул 5

5.1. Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

5.2. Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия

5.2.1. Фармакокинетични изследвания при хора

5.2.2. Фармакодинамични изследвания при хора

5.2.3. Проучвания за безопасност

5.3. Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки

5.3.1. Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производството на дефинирана(и) активна(и) биомолекула(и)

5.3.2. Биоразпределение, персистенция и дългосрочно прикрепване на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки

5.3.3. Проучвания за безопасност

5.4. Специфични изисквания за продуктите, получени чрез тъканно инженерство

5.4.1. Фармакокинетични изследвания

5.4.2. Фармакодинамични изследвания

5.4.3. Проучвания за безопасност

Въведение и общи принципи

(1) Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8 и член 10, параграф 1 се представят в съответствие с изискванията, формулирани в настоящото приложение и следват ръководствата, публикувани от Комисията в „Правилата относно лекарствените продукти в Европейската общност“, том 2 Б: „Бележки към заявителите: лекарствени продукти за хуманна употреба: представяне и съдържание на досието“, общ технически документ (ОТД).

(2) Данните и документите се представят в пет модула: в модул 1 се представят специфични административни данни за Европейската общност; в модул 2 се представят обобщенията за качеството, резюметата на неклиничните и клиничните данни; в модул 3 се представя химична, фармацевтична и биологична информация; в модул 4 се представят неклиничните доклади, а в модул 5 — докладите от клинични изследвания. Това представяне възпроизвежда общ формат за всички региони на ICH ([1]) (Европейската общност, Съединените американски щати, Япония). Тези пет модула се представят в строго съответствие с формàта, съдържанието и системата за номериране, подробно представени в том 2 Б: „Бележки към заявителите“, посочен по-горе.

(3) Представянето на ОТД на Европейската общност е приложимо за всички видове заявления за разрешение за търговия независимо от приложимата процедура (т.е. централизирана, на взаимно признаване или национална) и от това, дали те се основават на пълно или съкратено заявление. Представянето е приложимо също и за всички видове продукти, включително новите химични единици (НХЕ), радиофармацевтиците, производни на плазмата, ваксините, растителните лекарствени продукти и т.н.

(4) При съставянето на досието за кандидатстване за разрешение за търговия заявителите вземат предвид също и научните насоки по отношение на качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти за хуманна употреба, както са приети от Комитета за патентованите лекарствени продукти (CPMP) и публикувани от Европейската агенция за оценка на лекарствата (EMEA), както и останалите фармацевтични насоки на Общността, публикувани от Комисията в различни томове на „Правилата относно лекарствените продукти в Европейската общност“.

(5) По отношение на частта от документацията, която се отнася до качествата (химични, фармацевтични и биологични), са приложими всички монографии, включително общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея.

(6) Производственият процес съответства на изискванията на Директива 91/356/ЕИО на Комисията за установяване на принципите и насоките за добра производствена практика (ДПП) при лекарствените продукти за хуманна употреба ([2]) и на принципите и насоките за ДПП, публикувани от Комисията в „Правилата относно лекарствените продукти в Европейската общност“, том 4.

(7) Цялата информация, отнасяща се до оценката на съответния лекарствен продукт, се включва в заявлението, независимо дали е благоприятна или неблагоприятна за продукта. По-специално се представят всички подробности относно всякакви незавършени или прекратени фармакотоксикологични или клинични тестове или изпитвания във връзка с лекарствения продукт и/или завършени изпитвания, отнасящи се до терапевтичните показания, които не са включени в заявлението.

(8) Всички клинични изпитвания, проведени на територията на Европейската общност, трябва да съответстват на изискванията на Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба ([3]). За да бъдат взети предвид при оценяването на дадено заявление, клиничните изпитвания, проведени извън границите на Европейската общност и имащи отношение към лекарствени продукти, предназначени за използване в Европейската общност, се проектират, изпълняват и докладват, като се отчитат добрата клинична

([1]) Международна конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба.
([2]) ОВ L 193, 17.7.1991 г., стр. 30.
([3]) ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34.

практика и етичните принципи въз основа на принципи, които са равностойни на разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО. Те се провеждат в съответствие с етичните принципи, отразени например в Декларацията от Хелзинки.

(9) Неклиничните (фармакотоксикологичните) изследвания се провеждат в съответствие с разпоредбите относно добрата лабораторна практика, установени в Директива 87/18/ЕИО на Съвета за хармонизиране на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, отнасящи се до прилагането на принципите на добрата лабораторна практика и проверката на тяхното прилагане при анализите на химични вещества ([4]) и Директива 88/320/ЕИО на Съвета относно инспекцията и проверките на добрата лабораторна практика (ДЛП) ([5]).

(10) Държавите членки също така гарантират, че всички тестове върху животни са проведени в съответствие с Директива 86/609/ЕИО на Съвета от 24 ноември 1986 г. за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите членки относно защитата на животните, използвани за опитни и други научни цели.

(11) За целите на мониторинга на оценката полза/риск на компетентния орган се представя всяка нова информация извън първоначалното заявление, както и цялата информация, свързана с фармацевтичната бдителност. След издаването на разрешение за търговия всяко изменение на данните в досието се представя на компетентните органи в съответствие с изискванията на Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията ([6]) и Регламент (ЕО) № 1085/2003 на Комисията ([7]) или ако е относимо, в съответствие с националните разпоредби, както и с изискванията в том 9 от публикацията на Комисията „Правилата относно лекарствените продукти в Европейската общност“.

Настоящото приложение е разделено на четири различни части:

— В част I се описват форматът на заявлението, кратката характеристика на продукта, етикетът и листовката, както и изискванията за представяне на стандартните заявления (модули от 1 до 5).

— В част II се предвижда дерогация за „Специфични заявления“, т.е. при добре установена медицинска употреба, сходни по същество продукти, фиксирани комбинации, сходни биологични продукти, извънредни обстоятелства, както и смесени заявления (с библиографска част и част със собствени изследвания).

— В част III се разглеждат „Особени изисквания към заявлението“ за биологични лекарствени продукти (основна документация на плазма, основна документация на ваксинен антиген), радиофармацевтици, хомеопатични лекарствени продукти, растителни лекарствени продукти и лекарства сираци.

— В част IV се разглеждат „Лекарствени продукти за модерна терапия“ и специфичните изисквания за лекарствени продукти за генна терапия (с използване на човешката автоложна или алогенна система или ксеногенна система) и лекарствени продукти за клетъчна терапия от човешки или животински произход, както и лекарствени продукти за ксеногенна трансплантация.

ЧАСТ I

СТАНДАРТИЗИРАНИ ИЗИСКВАНИЯ ЗА ДОСИЕ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ

1. МОДУЛ 1: АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

1.1. **Съдържание**

Представя се изчерпателно съдържание на модули от 1 до 5 от досието, подадено в качеството му на заявление за разрешение за търговия.

1.2. **Формуляр на заявление**

Лекарственият продукт, предмет на заявлението, се идентифицира чрез неговото наименование и наименованието на активното(ите) вещество(а), както и с лекарствената си форма, пътя на въвеждане, концентрацията и крайната форма на представяне, включително опаковката.

([4]) ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 29.
([5]) ОВ L 145, 11.6.1988 г., стр. 35.
([6]) Вж. стр. 1 от настоящия брой на *Официален вестник*.
([7]) Вж. стр. 1 от настоящия брой на *Официален вестник*.

Посочват се името и адресът на заявителя, заедно с името и адреса на производителите и на обектите, където се извършват различните етапи от производството (включително производителя на крайния продукт и производителя(ите) на активното(ите) вещество(а) и ако е необходимо, името и адреса на вносителя.

Заявителят определя вида на заявлението и посочва какви проби/мостри са включени, ако има и такива.

Към административните данни се прилагат копия от разрешението за производство, както е определено в член 40, заедно със списък на държавите, в които е предоставено такова разрешение, копия от всички кратки характеристики на продукта в съответствие с член 11, както са одобрени от държавите членки, както и списък на държавите, в които е подадено заявление.

Както е подчертано във формуляра на заявление, заявителите представят, inter alia, подробни данни за лекарствения продукт, предмет на заявлението, правното основание за заявлението, предложения притежател на разрешението за търговия и предложения(те) производител(и), информация за статут на лекарство сирак, научна консултация и програма за разработване за педиатрична употреба.

1.3. **Кратка характеристика на продукта, етикет и листовка**

1.3.1. *Кратка характеристика на продукта*

Заявителят предлага кратка характеристика на продукта в съответствие с член 11.

1.3.2. *Етикет и листовка*

Представят се предложение за текст на етикета за първичната и външната опаковка, както и предложение за листовка. Те включват всички задължителни елементи, изброени в дял V относно етикетирането на лекарствените продукти за хуманна употреба (член 63) и относно листовката (член 59).

1.3.3. *Макети и образци*

Заявителят представя образец и/или макети на първичната и външната опаковка и на листовката за съответния лекарствен продукт.

1.3.4. *Кратки характеристики на продукта, вече одобрени в държавите членки*

Към административните данни във формуляра на заявление се прилагат копия от всички кратки характеристики на продукта по членове 11 и 21, одобрени от държавите членки, където е приложимо, и списък на държавите, в които е подадено заявление.

1.4. **Информация за експертите**

В съответствие с член 12, параграф 2 експертите трябва да представят подробни доклади от своите коментари по документите и данните, които представляват досието за разрешение за търговия, и в частност по модули 3, 4 и 5 (съответно химична, фармацевтична и биологична документация, неклинична документация и клинична документация). От експертите се изисква да разгледат критичните точки, свързани с качеството на лекарствения продукт и с проведените върху животни и хора изследвания, като представят всички данни, имащи значение за оценката.

За изпълнението на тези изисквания се представя общо резюме на качеството, обзор на неклиничните данни (данни от проведени върху животни изследвания), както и обзор на клиничните данни, който се включва в модул 2 на досието на заявление за разрешение за търговия. В модул 1 се представя декларация, подписана от експертите, заедно с кратка информация за тяхното образование, обучение и професионален опит. Експертите трябва да имат подходяща техническа или професионална квалификация. Декларира се професионалната връзка между експерта и заявителя.

1.5. **Специфични изисквания за различните видове заявления**

Специфичните изисквания за различните видове заявления са разгледани в част II от настоящото приложение.

1.6. **Оценка на риска за околната среда**

Когато е приложимо, заявленията за разрешения за търговия включват преглед на оценката на риска, в която се дава оценка относно възможните рискове за околната среда вследствие на използването и/или изхвърлянето на лекарствения продукт и се правят предложения за подходящи разпоредби за етикетирането. Разглежда се рискът за околната среда, свързан с освобождаването в околната среда на лекарствени продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми (ГМО) по смисъла на член 2 от Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 г. относно съзнателното освобождаване в околната среда на генетично модифицирани организми и за отмяна на Директива 90/220/ЕИО на Съвета ([8]).

Информацията от значение за риска за околната среда се представя като допълнение към модул 1.

Информацията се представя в съответствие с разпоредбите на Директива 2001/18/ЕО, като се вземат предвид ръководствата, публикувани от Комисията във връзка с изпълнението на посочената директива.

Информацията се състои от:

— въведение;

— копие от писмено съгласие или съгласия за съзнателно освобождаване на ГМО в околната среда с научноизследователски и развойни цели съгласно част Б от Директива 2001/18/ЕО;

— информацията, която се изисква съгласно приложения от II до IV към Директива 2001/18/ЕО, включително методи за откриване и идентифициране, както и уникалния код на генетично модифицирания организъм, плюс всякаква допълнителна информация по отношение на генетично модифицирания организъм или продукта, която е от значение за оценката на риска за околната среда;

— доклад за оценката на риска за околната среда (ОРОС), изготвен на базата на информацията, посочена в приложения III и IV към Директива 2001/18/ЕО, и в съответствие с приложение II към Директива 2001/18/ЕО;

— заключение, при което се вземат предвид горепосочената информация и ОРОС и което предлага подходяща стратегия за управление на риска, която включва план за наблюдение след пускането на пазара и всякакви специални подробности, които е необходимо да се включат в кратката характеристика на продукта, в етикета и в листовката, по отношение на генетично модифицирания организъм и въпросния продукт;

— подходящи мерки за информиране на обществеността.

Включват се също така подпис на автора с дата, сведения за образованието, обучението и професионалния му опит, както и декларация за връзката между автора и заявителя.

2. МОДУЛ 2: РЕЗЮМЕТА

Този модул има за цел да обобщи химичните, фармацевтичните и биологичните данни, неклиничните данни и клиничните данни, представени в модули 3, 4 и 5 от досието за разрешение за търговия, както и да предоставят докладите/обзорите, описани в член 12 от настоящата директива.

Разглеждат се и се анализират критичните точки. Представят се фактологични резюмета, включително данни в табличен формат. В тези доклади се включват препратки към данните в табличен формат или към информацията, която се съдържа в главната документация, представена в модул 3 (химична, фармацевтична и биологична документация), модул 4 (неклинична документация) и модул 5 (клинична документация).

Информацията, която се съдържа в модул 2, се представя в съответствие с формàта, съдържанието и системата за номериране, посочени в „Бележки към заявителите“, том 2. Обзорите и резюметата отговарят на основните принципи и изисквания, изложени по-долу:

2.1. **Общо съдържание**

Модул 2 включва съдържание на научната документация, представена в модули от 2 до 5.

([8]) ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1.

2.2. **Въведение**

Представя се информация за фармакологичния клас, начина на действие и предлаганата клинична употреба на лекарствения продукт, за който се иска разрешение за търговия.

2.3. **Общо резюме на качеството**

В общото резюме на качеството се представя преглед на информацията, свързана с химичните, фармацевтичните и биологичните данни.

Набляга се на ключовите критични параметри и въпроси, свързани с аспектите на качеството, а в случаите, в които не са били следвани съответните насоки, се представя и съответната обосновка. Този документ следва обхвата и профила на съответните подробни данни, представени в модул 3.

2.4. **Обзор на неклиничните данни**

Изисква се цялостна и критична преценка на неклиничната оценка на лекарствения продукт, извършена чрез изследвания върху животни/in vitro. Включват се обсъждане и обосновка на стратегията за изпитване, както и на отклоненията от съответните насоки.

С изключение на биологичните лекарствени продукти се включва оценка на примесите и продуктите от разграждане, както и на техните потенциални фармакологични и токсикологични ефекти. Обсъждат се последиците от всякакви разлики в хиралността, химичната форма и профила на примесите между съединението, което е използвано при неклиничните изследвания, и продукта, който се планира да бъде пуснат на пазара.

При биологични лекарствени продукти се прави оценка на сравнимостта на материала, използван в неклиничните изследвания, и лекарствения продукт, който се планира да бъде пуснат на пазара.

За всяко ново помощно вещество се изисква специфична оценка на безопасността.

Определят се характеристиките на лекарствения продукт, установени при неклиничните изследвания, и се обсъжда значението на констатациите относно безопасността на лекарствения продукт във връзка с предвидената клинична употреба при хора.

2.5. **Обзор на клиничните данни**

Обзорът на клиничните данни има за цел да представи критичен анализ на клиничните данни, включени в резюмето на клиничните данни и в модул 5. Представя се подходът при клиничното разработване на лекарствения продукт, включително дизайнът на критичното изследване, решенията по отношение на изследванията и провеждането им.

Представя се кратък преглед на констатациите от клиничните изследвания, включително важните ограничения, както и оценка за ползите и рисковете, основана на изводите от заключенията от клиничните изследвания. Изисква се интерпретация относно начина, по който констатациите относно ефикасността и безопасността подкрепят предложената доза и заявените показания, както и оценка на начина, по който чрез кратката характеристика на продукта и други подходи ще се оптимизират ползите и ще се избегнат рисковете.

Разясняват се възникналите при разработването въпроси във връзка с ефикасността или безопасността, както и нерешените въпроси.

2.6. **Резюме на неклиничните данни**

Резултатите от фармакологичните, фармакокинетичните и токсикологичните изследвания, проведени върху животни/in vitro, се представят като фактологични писмени резюмета и резюмета в табличен вид в следния ред:

— Въведение

— Писмено резюме на фармакологичните данни

— Резюме в табличен формат на фармакологичните данни

— Писмено резюме на фармакокинетичните данни

— Резюме в табличен формат на фармакокинетичните данни

— Писмено резюме на токсикологичните данни

— Резюме в табличен формат на токсикологичните данни

2.7. **Резюме на клиничните данни**

Представя се подробно фактологично резюме на клиничната информация относно лекарствения продукт, включена в модул 5. Включват се резултатите от биофармацевтичните изследвания, от клиничните фармакологични изследвания, както и от проучванията за клинична ефикасност и безопасност. Изисква се и кратък обзор на отделните изследвания.

Резюмираната клинична информация се представя в следния ред:

— Биофармацевтично резюме и съответните аналитични методи

— Резюме на клиничните фармакологични изследвания

— Резюме на клиничната ефикасност

— Резюме на клиничната безопасност

— Кратки обзори на отделните изследвания

3. МОДУЛ 3: ХИМИЧНА, ФАРМАЦЕВТИЧНА И БИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ХИМИЧНИ И/ИЛИ БИОЛОГИЧНИ АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА

3.1. **Формат и представяне**

Общият план на модул 3 е, както следва:

— Съдържание

— Изложение на данните

— *Активно вещество*

Обща информация

— Номенклатура

— Структура

— Общи свойства

Производство

— Производител(и)

— Описание на производствения процес и контрола по време на производството

— Контрол на материалите

— Контрол на критичните етапи и междинните продукти

— Валидиране и/или оценка на процеса

— Разработване на производствения процес

Охарактеризиране

— Пояснияване на структурата и на други характеристики

— Примеси

— Контрол на активното вещество

— Спецификация

— Аналитични процедури

— Валидиране на аналитичните процедури

— Анализи на партиди

— Обосноваване на спецификацията

Сравнителни еталони или материали

Система опаковка—запечатване

Стабилност

— Обобщение относно стабилността и заключения

— Протокол за изследване за стабилност след одобрението и ангажимент по отношение на стабилността

— Данни за стабилност

— *Краен лекарствен продукт*

Описание и състав на лекарствения продукт

Фармацевтично разработване

— Съставки на лекарствения продукт
  — Активно вещество
  — Помощни вещества
— Лекарствен продукт
  — Разработване на фармацевтичния състав
  — Излишъци
  — Физикохимични и биологични свойства
— Разработване на производствения процес
— Система опаковка—запечатване
— Микробиологични характеристики
— Съвместимост

Производство

— Производител(и)
— Рецептура за партида
— Описание на производствения процес и контрола по време на производството
— Контрол на критичните етапи и междинните продукти
— Валидиране и/или оценка на процеса

Контрол на помощните вещества

— Спецификации
— Аналитични процедури
— Валидиране на аналитичните процедури
— Обосноваване на спецификациите
— Помощни вещества от човешки или животински произход
— Нови помощни вещества

Контрол на крайния лекарствения продукт

— Спецификация(и)
— Аналитични процедури
— Валидиране на аналитичните процедури
— Анализи на партиди
— Охарактеризиране на примеси
— Обосноваване на спецификациите

Сравнителни еталони или материали

Система опаковка—запечатване

Стабилност

— Обобщение относно стабилността и заключение
— Протокол за изследване за стабилност след одобрението и ангажимент по отношение на стабилността
— Данни за стабилност

— *Допълнения*
  — Съоръжения и оборудване (само за биологични лекарствени продукти)
  — Оценка на безопасността във връзка със странични агенти
  — Помощни вещества

— *Допълнителна информация за Европейската общност*

— Схема за валидиране на процеса за лекарствения продукт

— Медицинско изделие

— Сертификат(и) за пригодност

— Лекарствени продукти, които съдържат или в чийто производствен процес се използват материали от животински и/или човешки произход (процедура TCE)

— Библиография

3.2. **Съдържание: основни принципи и изисквания**

(1) Представяните химични, фармацевтични и биологични данни за активното(ите) вещество(а) и за крайния лекарствен продукт включват цялата относима информация относно: разработването, производствения процес, охарактеризирането и свойствата, операциите и изискванията за контрол на качеството, стабилността, както и описание на състава и на формата на представяне на крайния лекарствения продукт.

(2) Информацията се представя в две основни части – съответно за активното(ите) вещество(а) и за крайния лекарствен продукт.

(3) Освен това в този модул се представя подробна информация за изходните материали и суровините, използвани по време на операциите по производството на активното(ите) вещество(а) и за помощните вещества, включени във фармацевтичния състав на крайния лекарствен продукт.

(4) Всички процедури и методи, използвани за производството и контрола на активното вещество и крайния лекарствен продукт, се описват достатъчно подробно, така че да могат да бъдат възпроизведени при контролните тестове, провеждани по искане на компетентния орган. Всички тестови процедури съответстват на актуалното състояние на научния прогрес и се валидират. Представят се резултатите от изследванията за валидиране. При тестове процедури, включени в Европейската фармакопея, това описание се замества с подходяща подробна препратка към монографията(ите) и общата(ите) глава(и).

(5) Монографиите от Европейската фармакопея са приложими за всички вещества, препарати и лекарствени форми, които са включени в нея. За другите вещества всяка държава членка може да изисква да се спазва собствената ѝ фармакопея.

Когато обаче даден материал, включен в Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава членка, е произведен по начин, вследствие на който е възможно да останат примеси, които не се контролират в монографията на фармакопеята, тези примеси и максималните им допустими граници трябва да се обявят и трябва да се опише подходяща тестова процедура. В случаите, когато спецификация, съдържаща се в монография от Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава членка, може да се окаже недостатъчна за осигуряване на качеството на веществото, компетентните органи могат да изискат от притежателя на разрешението за търговия по-подходящи спецификации. Компетентните органи уведомяват органите, отговорни за въпросната фармакопея. Притежателят на разрешението за търговия предоставя на органите, отговорни за въпросната фармакопея, подробностите за недостатъчните според него данни, както и приложените допълнителни спецификации.

Когато в Европейската фармакопея са включени аналитични процедури, това описание се замества във всеки съответен раздел с подходяща подробна библиографска справка с препратки към монографията(ите) и общата(ите) глава(и).

(6) В случай че изходни материали, суровини, активно(и) вещество(а) или помощно(и) вещество(а) не са описани нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопея на държава членка, може да се приеме съответствие с монография от фармакопеята на трета държава. В такива случаи заявителят представя копие от монографията, придружено от валидирането на аналитичните процедури, съдържащи се в монографията, както и от превод, ако е необходимо.

(7) Когато активното вещество и/или суровина и изходен материал или помощно(и) вещество(а) са предмет на монография от Европейската фармакопея, заявителят може да кандидатства за сертификат за пригодност, който, когато бъде издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата, се представя в съответния раздел на настоящия модул. Тези сертификати за пригодност на монографията от Европейската фармакопея се считат за заместващи относимите данни от съответните раздели, описани в настоящия модул. Производителят представя на заявителя писмено уверение, че производственият процес не е променян след издаването на сертификата за пригодност от Европейския директорат по качество на лекарствата.

(8) За добре определено активно вещество производителят на активното вещество или заявителят могат да направят така, че:

i) подробно описание на производствения процес,

ii) на контрола на качеството по време на производство, и

iii) на валидирането на процеса,

да бъдат подадени от производителя на активното вещество директно на компетентните органи в отделен документ като основна документация на активното вещество.

В такъв случай производителят обаче предоставя на заявителя всички данни, които може да са необходими на последния, за да поеме отговорност за лекарствения продукт. Производителят потвърждава писмено на заявителя, че осигурява повторяемост на партидите и че няма да променя производствения процес или спецификациите, без да информира заявителя. Документите и данните в подкрепа на заявлението за такава промяна се предоставят на компетентните органи; тези документи и данни се предоставят и на заявителя, когато засягат отворената част на основната документация на активното вещество.

(9) Специални мерки относно предотвратяването на предаване на животински спонгиформни енцефалопатии (материали с произход от преживни животни): на всеки етап от производствения процес заявителят трябва да докаже съответствието на използваните материали с „Ръководство относно минимизиране на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти“ и неговите актуализирани версии, публикувани от Комисията в *Официален вестник на Европейския съюз*. Доказването на съответствие с гореспоменатото ръководство може да се извърши или като се представи (за предпочитане) сертификат за пригодност на съответната монография от Европейската фармакопея, издаден от Европейския директорат по качество на лекарствата, или като се представят научни данни за обосноваване на това съответствие.

(10) За странични агенти се представя информация, в която се оценява рискът по отношение на потенциално замърсяване със странични агенти, независимо дали са вируси или други, съгласно указаното в съответните насоки, както и в съответната обща монография и обща глава от Европейската фармакопея.

(11) Цялата специална апаратура и оборудване, които могат да се използват на който и да е етап от производствения процес и при операциите по контрол на лекарствения продукт, се описват достатъчно подробно.

(12) Когато в съответствие с член 1, параграф 8, втора алинея или член 1, параграф 9, втора алинея от Регламент (ЕС) 2017/745 на Европейския парламент и на Съвета ([9]) продукт се урежда с настоящата директива, досието за разрешение за търговия включва, ако са налични, резултатите от оценяването на съответствието на частта, представляваща медицинско изделие, с относимите общи изисквания за безопасност и действие, установени в приложение I към същия регламент, съдържащи се в ЕС декларацията за съответствие, издадена от производителя, или в съответния издаден от нотифициран орган сертификат, даващ право на производителя да нанесе маркировката „CE“ върху медицинското изделие.

([9]) Регламент (ЕС) 2017/745 на Европейския парламент и на Съвета от 5 април 2017 г. за медицинските изделия, за изменение на Директива 2001/83/ЕО, Регламент (ЕО) № 178/2002 и Регламент (ЕО) № 1223/2009 и за отмяна на директиви 90/385/ЕИО и 93/42/ЕИО на Съвета (ОВ L 117, 5.5.2017 г., стр. 1)

Ако досието не съдържа резултатите от оценяването на съответствието, посочено в първа алинея, и когато за оценяването на съответствието на изделието, ако е използвано самостоятелно, се изисква участието на нотифициран орган в съответствие с Регламент (ЕС) 2017/745, органът изисква от заявителя да представи становище за съответствието на частта, представляваща изделие, с приложимите общи изисквания за безопасност и действие, установени в приложение I от посочения регламент, което становище е издадено от нотифициран орган, определен съгласно същия регламент за дадения тип изделие.

3.2.1 *Активно(и) вещество(а)*

3.2.1.1. Обща информация и информация о тносно и зходните материали и суровините

а) Информацията относно номенклатурата на активното вещество се представя, като се включат препоръчаното международно непатентно наименование (INN), наименование по Европейската фармакопея, ако е приложимо, химично(и) наименование(я).

Представят се структурната формула, включително относителна и абсолютна стереохимична формула, молекулна формула и относителна молекулна маса. Ако е подходящо, за биотехнологичните лекарствени продукти се представя схематичната аминокиселинна последователност и относителната молекулна маса.

Представя се списък на физикохимичните и другите относими свойства на активното вещество, включително биологичната активност при биологични лекарствени продукти.

б) За целите на настоящото приложение „изходни материали“ означава всички материали, от които е произведено или извлечено активното вещество.

За биологичните лекарствени продукти „изходни материали“ означава всяко вещество с биологичен произход, като например микроорганизми, органи и тъкани от растителен или животински произход, клетки или течности (включително кръв и плазма) от човешки или животински произход, както и биотехнологични клетъчни конструкции (клетъчни субстрати, рекомбинантни или не, включително първични клетки).

Биологичният лекарствен продукт е продукт, чието активно вещество е биологично вещество. Биологичното вещество е вещество, което е произведено или извлечено от биологичен източник и за охарактеризирането му и за определянето на качеството му е необходима комбинация от физикохимично и биологично изпитване, както и познаване на неговия производствен процес и контрола върху него. За биологични лекарствени продукти се считат следните: имунологичните лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв и човешка плазма, съгласно определенията съответно в член 1, параграфи 4 и 10; лекарствените продукти, обхванати от част А от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93; лекарствените продукти за модерна терапия съгласно определението в част IV от настоящото приложение.

Всички останали вещества, които се използват за производството или извличането на активно(и) вещество(а), но от които това активно вещество не произлиза пряко, като реагенти, хранителни среди, фетален телешки серум, добавки и буфери, използвани за хроматография, и др., са познати като суровини.

3.2.1.2. Производствен процес на активното(ите) вещество(а)

а) Описанието на производствения процес на активното(ите) вещество(а) представя ангажиментът, който поема заявителят по отношение на производството. За да се опишат адекватно производственият процес и неговият контрол, се представя подходяща информация съгласно насоките, публикувани от Агенцията.

б) Всички материали, необходими за производството на активното(ите) вещество(а) се представят във вид на списък, като за всеки материал се посочва на кой етап от процеса се използва. Представя се информация за качеството и контрола на тези материали. Представя се информация, доказваща, че материалите отговарят на подходящи стандарти с оглед на предвидената употреба.

Представя се списък на суровините, както и документация относно качеството и контрола на тези материали.

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всеки предложен производствен обект или съоръжение, включен(о) в производствения процес и изпитването.

в) За биологични лекарствени продукти се прилагат следните допълнителни изисквания:

Описват се и се документират произходът и историята на изходните материали.

По отношение на специалните мерки за предотвратяване на предаването на животински спонгиформни енцефалопатии заявителят трябва да докаже, че активното вещество е в съответствие с „Ръководство относно минимизиране на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти“ и неговите актуализирани версии, публикувани от Комисията в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Когато се използват клетъчни банки, се показва, че характеристиките на клетките са останали непроменени след броя субкултивирания, използвани за производството, както и при по-нататъшно субкултивиране.

Материалите за посявка, клетъчните банки, серумните или плазмените пулове и доколкото е възможно, материалите, от които те се получават, се тестват за странични агенти.

Ако наличието на потенциално патогенни странични агенти не може да бъде предотвратено, съответният материал се използва само допълнителна обработка, която осигурява елиминирането и/или инактивирането им, което се валидира.

Винаги когато е възможно, производството на ваксини се основава на система от посевни серии и на установени клетъчни банки. За бактериалните и вирусните ваксини характеристиките на инфекциозния агент се доказват на посевния материал. Освен това при живите ваксини се доказва стабилността на атенюирането на посевния материал; ако това доказателство не е достатъчно, атенюирането се доказва и на етапа на производство.

За лекарствените продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма, критериите и процедурите за събиране, транспортиране и съхранение на изходния материал се описват и документират в съответствие с разпоредбите, установени в част III от настоящото приложение.

Описват се производствените съоръжения и оборудване.

г) По подходящ начин се представят изпитванията със критериите за приемане, които се провеждат на всеки критичен етап, информация относно качеството и контрола на междинните продукти, както и изследванията за валидиране и/или оценка на процеса.

д) Ако наличието на потенциално патогенни странични агенти не може да бъде предотвратено, съответният материал се използва само допълнителна обработка, която осигурява елиминирането и/или инактивирането им, което се валидира в раздела, отнасящ се до оценката на безопасността по отношение на вируси.

е) Представя се описание и обсъждане на значителните промени на производствения процес и/или на производствения обект на активното вещество, направени по време на разработването.

3.2.1.3. Охарактеризираненаактивното(ите)вещество(а)

Представят се данни, разясняващи структурата и други характеристики на активното(ите) вещество(а).

Представя се потвърждение на структурата на активното(ите) вещество(а) въз основа на физикохимични и/или имунохимични и/или биологични методи, както и информация относно примесите.

3.2.1.4. Контролнаактивното(ите)вещество(а)

Представя се подробна информация за спецификациите, използвани за рутинен контрол на активното(ите) вещество(а), обосновка на избора на тези спецификации, методи на анализ и тяхното валидиране.

Представят се резултатите от контрола на отделни партиди, произведени по време на разработването.

3.2.1.5. Сравнителниеталониилиматериали

Сравнителните препарати и еталони се определят и описват подробно. Където е приложимо, се използват химичните и биологичните сравнителни материали на Европейската фармакопея.

3.2.1.6. Системаотопаковкаизапечатваненаактивноговещество

Представят се описание на системата(ите) от опаковката и запечатването, както и техните спецификации.

3.2.1.7. Стабилностна(ите) вещество(а)

а) Обобщават се видовете проведени изследвания, използваните протоколи и резултатите от изследванията.

б) В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информация за аналитичните процедури, използвани за генериране на данните, както и валидирането на тези процедури.

в) Представят се протокол за изследване за стабилност след издаването на разрешение и задължение във връзка със стабилността.

3.2.2 *Краен лекарствен продукт*

3.2.2.1 Описание и състав на крайния лекарствен продукт

Представя се описание на крайния лекарствен продукт и неговия състав. Информацията включва описание на лекарствената форма и състава с всички съставки на крайния лекарствен продукт, тяхното количество за единица, както и функциите на съставките на:

— активното(ите) вещество(а),

— съставката(ите) на помощните вещества, независимо от тяхното естество или използваното количество, включително оцветителите, консервантите, адювантите, стабилизаторите, сгъстителите, емулгаторите, овкусителите и ароматизаторите и др.,

— съставките от външното покритие на лекарствени продукти, предназначени да бъдат погълнати или приложени по друг начин на пациента (твърди, меки и ректални капсули, обвити и филмирани таблетки и др.),

— тези данни се допълват от съответни данни, отнасящи се до вида на опаковката и където е необходимо, до начина на нейното запечатване, заедно с подробности за изделията, с които лекарственият продукт ще се използва или прилага и които ще се доставят с лекарствения продукт.

Независимо от прилагането на другите разпоредби на член 8, параграф 3, буква в) „обичайната терминология“, която трябва да се използва при описване на съставките на лекарствените продукти, означава:

— по отношение на веществата, включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени, във фармакопеята на някоя от държавите членки — основното наименование в заглавието на въпросната монография с препратка към съответната фармакопея;

— по отношение на останалите вещества — международното непатентно наименование (INN), препоръчано от Световната здравна организация, или ако няма такова — точното научно обозначение; веществата, които нямат международно непатентно име или точно научно обозначение, се описват, като се посочва по какъв начин и от какво са приготвени, и при необходимост тази информация се допълва от други относими данни,

— по отношение на оцветителите — обозначаване с определения за тях „Е“ код в Директива 78/25/ЕИО на Съвета от 12 декември 1977 г. относно сближаването на законодателствата на държавите членки, отнасящи се за оцветителите, които могат да се добавят към лекарствени препарати ([10]) и/или Директива 94/36/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 30 юни 1994 г. относно относно оцветители за влагане в храни ([11]).

С цел представяне на „количествения състав“ на активното(ите) вещество(а) на крайните лекарствени продукти е необходимо, в зависимост от съответната лекарствена форма, за всяко активно вещество да се посочи масата или броят единици биологична активност, изразени за дозова единица или за единица маса или обем.

Активните вещества, които са включени под формата на съединения или производни, се обозначават количествено чрез общата им маса и ако е необходимо или относимо — чрез масата на активната(ите) част(и) на молекулата.

([10]) ОВ L 11, 14.1.1978 г., стр. 18.
([11]) ОВ L 237, 10.9.1994 г., стр. 13.

За лекарствените продукти, съдържащи активно вещество, което за първи път е предмет на заявление за разрешение за търговия на територията на която и да е от държавите членки, количественото посочване на активно вещество, което е сол или хидрат, се изразява системно чрез масата на активната(ите) част(и) на молекулата. При всички разрешени впоследствие в държавите членки лекарствени продукти количественият състав се изразява по един и същи начин за едно и също активно вещество.

Единиците за биологична активност се използват за вещества, които не могат да бъдат дефинирани молекулярно. Когато Световната здравна организация е определила международна единица за биологична активност, се използва тази единица. Когато не е определена международна единица за биологична активност, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация за активността на веществата, като се използват, когато е приложимо, единиците на Европейската фармакопея.

3.2.2.2. Фармацевтично разработване

Тази глава съдържа информация относно изследванията за разработване, проведени, за да се установи, че дозовата форма, фармацевтичният състав, производственият процес, системата опаковка—запечатване, микробиологичните характеристики и указанията за употреба са подходящи за предвидената употреба, посочена в досието на заявление за разрешение за търговия.

Изследванията, описани в настоящата глава, се различават от рутинните контролни тестове, които се извършват съгласно спецификациите. Определят се и се описват критичните параметри на фармацевтичния състав и особеностите на процеса, които може да повлияят на възпроизводимостта на партидите, действието на лекарствения продукт и качеството на лекарствения продукт. Когато е подходящо, се дават препратки към допълнителни подкрепящи данни в съответните глави от модул 4 (Доклади от неклинични изследвания) и модул 5 (Доклади от клинични изследвания) от досието на заявление за разрешение за търговия.

а) Представя се документация за съвместимостта на активното вещество с помощните вещества, както и основните физикохимични характеристики на активното вещество, които могат да повлияят на действието на крайния лекарствен продукт, или, ако продуктът е комбинация от активни вещества — за съвместимостта между различните активни вещества.

б) Представя се документация за избора на помощни вещества, по-специално по отношение на съответните им функции и концентрация.

в) Представя се описание на разработването на крайния продукт, като се вземат предвид предложеният път на въвеждане и предложената употреба.

г) Всякакви излишъци във фармацевтичния(те) състав(и) се обосновават.

д) Що се касае до физикохимичните и биологичните свойства, разглежда се и се документира всеки параметър, който е от значение за действието на готовия продукт.

е) Посочват се изборът и оптимизирането на производствения процес, както и различията между производствения(ите) процес(и), който(които) е(са) използван(и) за производството на партидите за основните клинични изпитвания, и процеса, който се използва за производството на предлагания краен лекарствен продукт.

ж) Представя се документация за пригодността на системата от опаковка и запечатване по отношение на съхранението, транспортирането и употребата на крайния лекарствен продукт. Може да се наложи да се вземе предвид и възможното взаимодействие между лекарствения продукт и опаковката.

з) Микробиологичните характеристики на дозовата форма при нестерилни и стерилни продукти са в съответствие с Европейската фармакопея и се документират в съгласно нейните предписания.

и) С цел да се представи подходяща подкрепяща информация за целите на етикетирането, се документира съвместимостта на крайния лекарствен продукт с използвания(ите) за реконструиране разредител(и) или дозиращото(ите) изделие(я).

3.2.2.3. Производствен процес на крайния лекарствен продукт

а) Описанието на метода на производство, придружаващо заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8, параграф 3, буква г), се изготвя по такъв начин, че да се даде подходящ кратък преглед на естеството на използваните операции.

За тази цел то включва най-малко следното:

— посочват се различните етапи от производството, включително контролът на процеса и съответните критерии за приемане, така че да може да се направи оценка дали използваните за производството на лекарствената форма процеси биха могли да доведат до неблагоприятна промяна в съставките,

— в случай на непрекъснато производство — пълни данни относно предпазните мерки, взети за осигуряване на хомогенността на крайния продукт,

— експериментални изследвания за валидиране на производствения процес, когато се използва нестандартен метод на производство или когато това е от критично значение за продукта,

— за стерилните лекарствени продукти — данни относно процеса на стерилизация и/или използваните асептични процедури,

— подробна рецептура за партида.

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всеки предложен производствен обект или съоръжение, включен(о) в производствения процес и изпитването.

б) Включват се данни за контролните тестове на продукта, които може да се проведат на междинен етап от производствения процес, за да се осигури повторяемост в рамките на производствения процес.

Тези тестове са от основно значение за проверката на съответствието на лекарствения продукт с формулата, в случай че заявителят по изключение предлага аналитичен метод за изпитване на крайния лекарствен продукт, който не включва количествено определяне на всички активни вещества (или на всички съставки на помощното вещество, които подлежат на същите изисквания като активните вещества).

Същото се отнася за случаите, в които контролът на качеството на крайния лекарствен продукт зависи от контролните тестове по време на производството, особено когато лекарственият продукт е дефиниран главно чрез метода си на приготвяне.

в) Представят се описанието, документацията и резултатите от изследванията за валидиране за критичните етапи или критичните изпитвания, използвани в производствения процес.

3.2.2.4. Контрол на помощните вещества

а) Изброяват се всички материали, необходими за производството на помощното(ите) вещество(а), като се посочва мястото на всеки материал в производствения процес. Представя се информация за качеството и контрола на тези материали. Представя се информация, доказваща, че материалите отговарят на подходящи стандарти с оглед на предвидената употреба.

Оцветителите при всички случаи трябва да отговарят на изискванията на Директива 78/25/ЕИО и/или Директива 94/36/ЕО. Освен това оцветителите трябва да отговарят на критерии за чистота, установени в Директива 95/45/ЕО, както е изменена.

б) За всяко помощно вещество се представят подробни спецификации. Аналитичните процедури се описват и се валидират надлежно.

в) Специално внимание се отделя на помощните вещества от човешки или животински произход.

По отношение на специалните мерки за предотвратяване на предаването на животински спонгиформни енцефалопатии заявителят трябва да докаже и за помощните вещества, че лекарственият продукт е произведен в съответствие с „Ръководство относно минимизиране на риска от предаване на причинители на животински спонгиформни енцефалопатии чрез лекарствени продукти“ и неговите актуализирани версии, публикувани от Комисията в *Официален вестник на Европейския съюз*.

Доказването на съответствие с гореспоменатото ръководство може да се извърши или като се представи (за предпочитане) сертификат за пригодност на съответната монография от Европейската фармакопея относно трансмисивните спонгиформни енцефалопатии, или като се представят научни данни за обосноваване на това съответствие.

г) Нови помощни вещества

За помощно(и) вещество(а), което(които) се използва(т) за пръв път в лекарствен продукт или чрез нов път на въвеждане, се представят пълни данни за производството, охарактеризирането и контрола с препратки към подкрепящите данни за безопасност — както клинични, така и неклинични —, като се спазва описаният по-горе формат за активното вещество.

Представя се документ, който съдържа подробната химична, фармацевтична и биологична информация. Тази информация се представя в същия ред, в който е представена и главата, посветена на активното(ите) вещество(а) в модул 3.

Информацията относно новото(ите) помощно(и) вещество(а) може да се представи като самостоятелен документ, изготвен във формàта, описан в предходните параграфи. Когато заявителят е различен от производителя на новото помощно вещество, този самостоятелен документ се предоставя на заявителя за представяне на компетентния орган.

Допълнителна информация относно изследванията за токсичност, проведени с новото помощно вещество, се представя в модул 4 от досието.

Клиничните изследвания се представят в модул 5.

3.2.2.5. Контрол на крайния лекарствен продукт

За контрола на крайния лекарствен продукт партида от лекарствен продукт е количество, състоящо се от всички единици на лекарствената форма, които са произведени от същото изходно количество материал и са били подложени на същите серии от производствени и/или стерилизационни операции, или, в случаите на непрекъснат производствен процес — всички единици, произведени за определен период от време.

Максималното допустимо отклонение в съдържанието на активното вещество в крайния лекарствен продукт трябва да не превишава ± 5 % в момента по време на производството, освен ако има целесъобразна обосновка за друго отклонение.

Представя се подробна информация за спецификациите (за освобождаване и за срока на годност), обосновка на избора им, методите за анализ и тяхното валидиране.

3.2.2.6. Сравнителни еталони или материали

Сравнителните препарати и еталоните, които се използват за изпитване на крайния лекарствен продукт, се посочват и се описват подробно, ако не са предварително представени в раздела, отнасящ се до активното вещество.

3.2.2.7. Опаковка и запечатване на крайния лекарствен продукт

Представят се описание на системата(ите) от опаковка и запечатване, включително идентичността на всеки материал на първичната опаковка, и спецификациите им. Спецификациите включват описание и идентификация. Когато е подходящо, се включват методи, невключени във фармакопеята (с валидиране).

За материалите на външната опаковка, които не изпълняват определени функции, се представя само кратко описание. За материалите на външната опаковка, които изпълняват определени функции, се представя представя допълнителна информация.

3.2.2.8. Стабилност на крайния лекарствен продукт

а) Обобщават се видовете проведени изследвания, използваните протоколи и резултатите от изследванията;

б) В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията за стабилност, включително информация за аналитичните процедури, използвани за генериране на данните, както и валидирането на тези процедури; при ваксини, когато е целесъобразно, се представя информация за кумулативната им стабилност;

в) Представят се протокол за изследване за стабилност след издаването на разрешение и ангажимент по отношение на стабилността.

4. МОДУЛ 4: НЕКЛИНИЧНИ ДОКЛАДИ

4.1. **Формат и представяне**

Общият план на модул 4 е, както следва:

— Съдържание

— Доклади от изследванията

  — *Фармакология*

    — Първична фармакодинамика

    — Вторична фармакодинамика

    — Фармакология на безопасността

    — Фармакодинамични взаимодействия

  — *Фармакокинетика*

    — Аналитични методи и доклади за валидиране

    — Абсорбция

    — Разпределение

    — Метаболизъм

    — Екскреция

    — Фармакокинетични взаимодействия (неклинични)

    — Други фармакокинетични изследвания

  — *Токсикология*

    — Токсичност при еднократна доза

    — Токсичност при многократно прилагана доза

    — Генотоксичност

      — In vitro

      — In vivo (включително допълнителни токсикокинетични оценки)

    — Канцерогенност

      — Дългосрочни изследвания

      — Краткосрочни или средносрочни изследвания

      — Други изследвания

    — Репродуктивна токсичност и токсичност за развиващия се организъм

      — Фертилитет и ранно ембрионално развитие

      — Ембрио-фетално развитие

      — Пренатално и постнатално развитие

      — Изследвания, при които на потомството (младите животни) е дадена доза и/или е направена по-нататъшна оценка

    — Локална поносимост

  — *Други изследвания за токсичност*

    — Антигенност

    — Имунотоксичност

    — Инструментални изследвания

    — Зависимост

    — Метаболити

    — Примеси

    — Други

    — Библиография

4.2. **Съдържание: основни принципи и изисквания**

Специално внимание се обръща на посочените по-долу избрани елементи.

(1) Фармакологичните и токсикологичните тестове трябва да покажат:

а) потенциалната токсичност на продукта и всякакви опасни или нежелателни токсични въздействия, които може да възникнат в предложените условия на употреба при хора; тези въздействия следва да бъдат оценени по отношение на съответните патологични състояния;

б) фармакологичните свойства на продукта в количествено и качествено отношение във връзка с предлаганото приложение при хора. Всички резултати трябва да са надеждни и да са общоприложими. Когато е целесъобразно, се използват математически и статистически способи при проектирането на експерименталните методи и при оценяването на резултатите.

Освен това на клиничните специалисти е необходимо да се предоставят сведения за терапевтичния и токсикологичния потенциал на продукта.

(2) За биологични лекарствени продукти, например имунологичните лекарствени продукти и лекарствените продукти, получени от човешка кръв или плазма, може да се наложи изискванията на настоящия модул да бъдат адаптирани към отделните продукти; поради това заявителят обосновава програмата за изпитване, която ще се изпълнява.

При изготвянето на програмата за изпитване се взема предвид следното:

всички тестове, при които се изисква многократно прилагане на лекарствения продукт, се проектират така, че да се отчитат възможното индуциране на антитела и възможното им взаимодействие;

изследване на репродуктивната функция, на ембрионалната/феталната токсичност и перинаталната токсичност, на мутагенния потенциал и на канцерогенния потенциал. Когато проблемът се дължи на съставки, различни от активното(ите) вещество(а), валидирането на тяхното отстраняване може да замени изследването.

(3) Токсикологията и фармакокинетиката на помощно вещество, използвано за първи път в областта на фармацевтиката, се проучват.

(4) Когато съществува възможност за значително разграждане по време на съхранението на лекарствения продукт, се взема под внимание и токсикологията на продуктите от разграждане.

4.2.1. *Фарпакология*

Фармакологичното изследване следва два различни подхода.

— Първо, действията, имащи отношение към предложената терапевтична употреба, се подлагат на адекватно проучване и се описват. Когато е възможно, се прилагат признати и валидирани анализи както in vivo, така и in vitro. Новите експериментални методи трябва да се опишат в такива подробности, че да се даде възможност за тяхното възпроизвеждане. Резултатите се изразяват количествено, като се използват например криви за доза и ефект, криви за време и ефект и други. Когато е възможно, се правят сравнения с данни, свързани с вещество или вещества със сходно терапевтично действие.

— Второ, заявителят проучва потенциалните нежелани фармакодинамични ефекти на веществото върху физиологичните функции. Тези проучвания се провеждат при експозиция в предвиждания терапевтичен диапазон и над него. Експерименталните методи се описват подробно, освен ако не са стандартни процедури, така че да се даде възможност за тяхното възпроизвеждане, като изследователят трябва да установи тяхната валидност. Всяко съмнение за промяна в отговора в резултат от многократното прилагане на веществото се проучва.

Относно фармакодинамичното взаимодействие на лекарствения продукт се провеждат тестове на комбинации на активни вещества, които се налагат или във връзка с предпоставки от фармакологичен характер, или във връзка с показания за терапевтичен ефект. В първия случай фармакодинамичното изследване показва тези взаимодействия, които могат да направят комбинацията полезна за терапевтичната употреба. Във втория случай, когато научната обосновка за комбинацията се търси чрез терапевтично експериментиране, изследването определя дали очакваните ефекти от комбинацията могат да бъдат доказани при животни, и най-малкото се проучва значимостта на всякакви странични ефекти.

4.2.2. *Фармакокинетика*

Фармакокинетика означава изучаване на съдбата на активното вещество и на неговите метаболити в организма, и обхваща изучаването на абсорбцията, разпределението, метаболизма (биотрансформацията) и екскрецията на тези вещества.

Изучаването на тези различни фази може да се провежда главно посредством физични, химични или евентуално биологични методи, както и посредством наблюдение на действителната фармакодинамична активност на самото вещество.

Информацията относно разпределението и елиминирането е необходима във всички случаи, когато такива данни се оказват незаменими за определянето на дозировката при хора, както и по отношение на химиотерапевтичните вещества (антибиотици и др.) и веществата, чиято употреба зависи от техните нефармакодинамични ефекти (например многобройни диагностични агенти и др.).

Изследвания in vitro също могат да се провеждат с предимството на използване на човешки материал за сравнение с животински материал (например свързването с протеини, метаболизъм, взаимодействието между различните лекарства).

Необходимо е фармакокинетично проучване на всички фармакологично активни вещества. При новите комбинации между познати вещества, които са били изследвани в съответствие с разпоредбите на настоящата директива, може да не се изискват фармакокинетични изследвания, ако тестовете за токсичност и терапевтичните експерименти обосновават тяхното пропускане.

Фармакокинетичната програма се разработва така, че да позволява сравнение и екстраполиране между кинетиката при животни и при хора.

4.2.3. *Токсикология*

а) Токсичност при еднократна доза

Тест за токсичност при еднократна доза означава количествено и качествено изследване на токсичните реакции, които е възможно да възникнат вследствие на еднократно прилагане на активното(ите) вещество(а), съдържащо(и) се в лекарствения продукт, в съотношения и физикохимично състояние, в които то(те) се намира(т) в реалния продукт.

Тестът за токсичност при еднократна доза трябва да се провежда съгласно съответните насоки, публикувани от Агенцията.

б) Токсичност при многократно прилагана доза

Тестовете за токсичност при многократно прилагана доза имат за цел да разкрият всички физиологични и/или анатомо-патологични промени, които възникват при многократното прилагане на проучваното активно вещество или комбинация от активни вещества, както и да се определи взаимовръзката между тези промени и дозирането.

Като цяло е желателно да се проведат два теста: едно краткосрочно, с продължителност от две до четири седмици, а другото — дългосрочно. Продължителността на последното зависи от условията за клинична употреба. Целта му е да се опишат възможните нежелани ефекти, на които следва да се обърне внимание по време на клиничните изследвания. Продължителността се определя в съответните насоки, публикувани от Агенцията.

в) Генотоксичност

Целта на изследването на мутагенния и кластогенния потенциал е да се разкрият възможните промени, които дадено вещество може да предизвика в генетичния материал на индивиди или клетки. Мутагенните вещества може да представляват опасност за здравето, тъй като излагането на мутаген носи риск от индуциране на мутация на зародишните линии с възможност за наследствени нарушения, както и риск от соматични мутации, включително такива, които водят до рак. Тези изследвания са задължителни за всяко ново вещество.

г) Канцерогенност

Обикновено се изисква провеждането на тестове за откриване на канцерогенни ефекти:

1. Тези изследвания се провеждат по отношение на всеки лекарствен продукт, чиято очаквана клинична употреба е за продължителен период от време от живота на пациента, независимо дали непрекъснато или с повторения интермитентно.

2. Тези изследвания се препоръчват за някои лекарствени продукти, ако има опасение относно техния канцерогенен потенциал, например във връзка с продукт от същия клас или със сходна структура, или данни от изследвания за токсичност при многократно прилагана доза.

3. Не е необходимо да се провеждат изследвания с несъмнено генотоксични съединения, тъй като се предполага, че същите представляват канцерогени при различни биологични видове и представляват опасност за човека. Ако такъв лекарствен продукт е предназначен да се прилага хронично върху хора, може да е необходимо провеждането на хронично изследване за ранно откриване на туморогенни ефекти.

д) Репродуктивна токсичност и токсичност за развиващия се организъм

Посредством подходящи тестове се проучват възможните нарушения на мъжката или женската репродуктивна функция, както и вредните въздействия върху потомството.

Тези тестове включват изследвания на въздействието върху мъжката или женската репродуктивна функция, изследвания върху токсичните и тератогенните ефекти на всички стадии на развитие от зачатието до половата зрялост, като се включват и латентните ефекти, когато проучваният лекарствен продукт е приложен на женски индивид по време на бременност.

Пропускането на тези тестове трябва да бъде подходящо обосновано.

В зависимост от указаната употреба на лекарствения продукт може да има основания за допълнителни изследвания по отношение на развитието, когато лекарственият продукт ще се прилага на потомството.

Обикновено се провеждат изследвания за ембрионална/фетална токсичност при два вида бозайници, единият от които е различен от гризачи. Провеждат се пери- и постнатални изследвания върху поне един биологичен вид. Ако за метаболизма на лекарствения продукт при даден биологичен вид е известно, че е сходен на метаболизма при човека, желателно е този вид да бъде включен. Желателно е също и единият от видовете да е същият, като при провеждането на изследванията за токсичност при многократно прилагана доза.

При определянето на дизайна на изследването се взема под внимание състоянието на научните знания към момента, когато се подава заявлението.

е) Локална поносимост

Целта на изследванията за локална поносимост е да се установи дали лекарствените продукти (както активните вещества, така и помощните вещества) се понасят на местата в организма, които може да са в контакт с лекарствения продукт в резултат на прилагането му при клинична употреба. Стратегията за изпитване е такава, че всякакви механични ефекти от прилагането на лекарствения продукт или чисто физикохимичното му действие да могат да се разграничат от токсикологичните или фармакодинамичните.

Изпитването за локална поносимост към препарат, разработван за употреба при хора, се извършва, като при лечението на контролната(ите) група(и) се използват течната среда и/или помощните вещества. Когато е необходимо, се включват положителни контроли/референтни вещества.

Дизайнът на тестовете за локална поносимост (избор на биологични видове, продължителност, честота и път на въвеждане, дози) зависи от проблема, който ще бъде проучван, и от предложените условия за прилагане при клинична употреба. Когато е относимо, се контролира обратимостта на локалните лезии.

Изследванията върху животни могат да се заменят с валидирани тестове in vitro, при положение че резултатите от тестовете са със сравнимо качество и полезност за целите на оценката на безопасността.

За химически вещества, които се прилагат върху кожата (напр. дермално, ректално, вагинално), се дава оценка на сензибилизиращия потенциал поне в една от тест-системите, налични в момента, (изследване с морски свинчета или изследване на локалните лимфни възли).

5. МОДУЛ 5: ДОКЛАДИ ОТ КЛИНИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

5.1. **Формат и представяне**

Общият план на модул 5 е, както следва:

— Съдържание за докладите от клинични изследвания

— Таблично изброяване на всички клинични изследвания

— Доклади от клинични изследвания

  — *Доклади от биофармацевтични изследвания*

    — Доклади от изследвания за бионаличност

    — Доклади от сравнителни изследвания за бионаличност и биоеквивалентност

    — Доклад от изследване за in vitro - in vivo корелация

    — Доклади от изследвания чрез биоаналитични и аналитични методи

— *Доклади от изследвания относно фармакокинетиката с използване на човешки биоматериали*

— Доклади от изследвания за свързване на плазмените протеини

— Доклади от изследвания върху чернодробния метаболизъм и взаимодействията

— Доклади от изследвания с използване на други видове човешки биоматериали

— *Доклади от фармакокинетични изследвания при хора*

— Доклади от фармакокинетични изследвания и изследвания за първоначална поносимост при здрави лица

— Доклади от фармакокинетични изследвания и изследвания за първоначална поносимост при пациенти

— Доклади от фармакокинетични изследвания във връзка с вътрешните фактори

— Доклади от фармакокинетични изследвания във връзка с външните фактори

— Доклади от изследвания за популационната фармакокинетика

— *Доклади от фармакодинамични изследвания при хора*

— Доклади от фармакодинамични и фармакокинетични/фармакодинамични изследвания при здрави лица

— Доклади от фармакодинамични и фармакокинетични/фармакодинамични изследвания при пациенти

— *Доклади от проучвания за ефикасност и безопасност*

— Доклади от контролирани клинични изследвания относно заявеното показание

— Доклади от неконтролирани клинични изследвания

— Доклади от анализи на данни от повече от едно изследване, включително всякакви формални интегрирани анализи, метаанализи и свързващи анализи

— Други доклади от изследвания

— *Доклади от опита, придобит след пускане на пазара*

— Библиография

5.2. **Съдържание: основни принципи и изисквания**

Специално внимание се обръща на посочените по-долу избрани елементи.

а) Клиничните данни, които трябва да бъдат представени съгласно член 8, параграф 3, буква и) и член 10, параграф 1, трябва да дават възможност за съставянето на достатъчно обосновано и научно валидно становище за това дали лекарственият продукт отговаря на критериите за предоставяне на разрешение за търговия. Следователно основно изискване е резултатите от всички клинични изследвания да се съобщават — както благоприятните, така и неблагоприятните.

б) Клиничните изпитвания трябва винаги да се предшестват от подходящи фармакологични и токсикологични тестове, които се провеждат върху животни съгласно изискванията в модул 4 от настоящото приложение. Изследователят трябва да се запознае със заключенията от фармакологичните и токсикологичните изследвания и следователно заявителят трябва да му предостави най-малко брошурата на изследователя, в която се съдържа цялата относима информация, известна преди началото на клиничното изпитване, включително химичните, фармацевтичните и биологичните данни, токсикологичните, фармакокинетичните и фармакодинамичните данни при изпитвания върху животни и резултатите от по-ранните клинични изпитвания, заедно с подходящи данни в подкрепа на естеството, мащаба и продължителността на предложеното изпитване; пълните фармакологични и токсикологични доклади се предоставят при поискване. При материали от човешки или животински произход се използват всички налични средства с цел предотвратяване предаването на причинители на инфекции преди започването на изпитването.

в) Притежателите на разрешение за търговия трябва да подготвят основната документация за клиничното изпитване (включително формулярите за описание на клиничен случай), освен медицинските досиета на лицата, които да се съхраняват от притежателите на данните:

— най-малко 15 години след приключване или прекратяване на изпитването;

— или най-малко две години след предоставянето на последното разрешение за търговия в Европейската общност и когато не съществуват подадени или планирани заявления за разрешение за търговия в рамките на Европейската общност;

— или най-малко две години след официално прекратяване на клиничното разработване на изпитвания продукт.

Медицинските досиета на участниците трябва да се съхраняват съгласно приложимото законодателство и в съответствие с максималния период от време, разрешен от болничното заведение, лечебното заведение или частния медицински кабинет.

Документите може да се съхраняват за по-дълъг период от време, ако това се изисква от приложимите нормативни изисквания или от споразумение със спонсора. Отговорност на спонсора е да информира болничното заведение, лечебното заведение или кабинета, когато не е необходимо тези документи да се съхраняват повече.

Спонсорът или друг притежател на данните съхранява всички останали документи, имащи отношение към изпитването, докато продуктът получи разрешение. Тази документация включва: протокола, включително обосновката, целите и статистическия дизайн и методология на изпитването, заедно с условията, при които то се провежда и контролира, както и подробни данни за изпитвания продукт, референтния лекарствен продукт и/или използваното плацебо; стандартните оперативни процедури; всички писмени становища относно протокола и процедурите; брошурата на изследователя; формулярите за описание на клиничен случай за всеки участник в изпитването; окончателен доклад; одитен(ни) сертификат(и), ако е(са) наличен(ни). Окончателният доклад се съхранява от спонсора или от следващия притежател за срок от пет години след изтичането на срока на разрешението за лекарствения продукт.

Освен това за изпитвания, които се провеждат в рамките на Европейската общност, притежателят на разрешение за търговия предприема всякакви други действия с цел архивиране на документацията съгласно разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО и в изпълнение на подробните насоки.

Всяка промяна в собствеността върху данните се документира.

Всички данни и документи се представят, ако бъдат поискани от съответните органи.

г) Подробните данни от всяко клинично изпитване трябва да съдържат достатъчно детайли, които да дават възможност за обективна преценка:

— протокола, включително обосновката, целите и статистическия дизайн и методология на изпитването, заедно с условията, при които то се провежда и контролира, както и подробни данни за използвания изпитван продукт

— одитен(ни) сертификат(и), ако е(са) наличен(ни)

— списък на изследователя(ите), като всеки изследовател посочва името си, адреса, длъжността, квалификацията и медицинските задължения, държавата, в която е проведено изпитването, и окомплектова информацията по отношение на всеки пациент поотделно, включително формулярите за описание на клиничен случай за всеки участник в изпитването

— окончателен доклад, подписан от изследователя, а в случаите на многоцентрови изпитвания — от изследователите или от координиращия (главен) изследовател.

д) Подробните данни от клиничните изпитвания, посочени по-горе, се предоставят на компетентните органи. Изследователят обаче може да пропусне част от тази информация със съгласието на компетентните органи. Пълната информация се предоставя само при поискване.

В своите заключения от експерименталните данни изследователят трябва да изрази становище относно безопасността на продукта при нормални условия на употреба, относно неговата поносимост, ефикасността му и всяка полезна информация, свързана с показанията и противопоказанията, дозировката и средната продължителност на лечението, както и всякакви специални предпазни мерки, които да се вземат по време на лечението, и клиничните симптоми при предозиране. При докладване на резултатите от многоцентрови изпитвания главният изследовател трябва да изрази в своите заключения становище относно безопасността и ефикасността на изследвания лекарствен продукт от името на всички центрове.

е) Клиничните наблюдения се обобщават за всяко изследване, като се посочва следното:

1) броят и полът на лекуваните участници;

2) подборът и възрастовото разпределение на изследваните групи пациенти и сравнителните тестове;

3) броят на преждевременно отпадналите от изпитванията пациенти и причините за тяхното отпадане;

4) там, където са проведени контролирани изпитвания при горните условия, се посочва дали контролната група:

— не е получавала лечение

— е получавала плацебо

— е получавала друг лекарствен продукт с познато действие

— е получавала лечение, различно от лечение с използване на лекарствени продукти

5) честотата на наблюдаваните нежелани лекарствени реакции;

6) подробни данни относно високорисковите групи пациенти, пациенти в напреднала възраст, деца, бременни жени, жени по време на менструация или такива, чието физиологично или патологично състояние налага специална преценка;

7) параметри или критерии за оценка на ефикасността и резултатите по отношение на тези параметри;

8) статистическа оценка на резултатите, когато това се налага от дизайна на изпитванията и намесените променливи фактори.

ж) Освен това изследователят винаги посочва своите наблюдения относно:

1) всякакви признаци на привикване, зависимост или трудност при преодоляване на зависимостта на пациенти от лекарствения продукт;

2) всякакви наблюдавани взаимодействия с други, едновременно прилагани лекарствени продукти;

3) критериите, определящи изключването на дадени пациенти от изпитванията;

4) всякакви смъртни случаи, настъпили по време на изпитването или в периода на проследяване след него.

з) Подробните данни, касаещи нова комбинация от лекарствени вещества, трябва да са идентични на тези, които се изискват за новите лекарствени продукти, и трябва да са в подкрепа на безопасността и ефикасността на комбинацията.

и) Пълното или частичното пропускане на данни трябва да се обясни. Ако по време на изпитванията се получат неочаквани резултати, трябва да се проведат и подложат на анализ допълнителни предклинични токсикологични и фармакологични тестове.

й) Ако лекарственият продукт е предназначен за дългосрочно прилагане, се посочват подробни данни относно всяка промяна във фармакологичното действие вследствие на многократно приложение, както и относно установяването на дозировката при дългосрочна употреба.

5.2.1. *Доклади от биофармацевтични изследвания*

Представят се доклади от изследвания за бионаличност, доклади от сравнителни изследвания за бионаличност и биоеквивалентност, доклади от изследване за in vitro - in vivo корелация, както и доклади за изследвания чрез биоаналитични и аналитични методи.

Освен това се прави оценка на бионаличността, където е необходимо да се покаже биоеквивалентност за лекарствените продукти, посочени в член 10, параграф 1, буква а).

5.2.2. *Доклади от изследвания относно фармакокинетиката с използване на човешки биоматериали*

За целите на настоящото приложение „човешки биоматериали“ означава всякакви протеини, клетки, тъкани и свързани материали, получени от човек, които се използват in vitro или ex vivo за оценка на фармакокинетичните свойства на лекарствените вещества.

В тази връзка се представят доклади от изследване за свързване с плазмените протеини, от изследвания върху чернодробния метаболизъм и взаимодействията на активното вещество и от изследвания с използване на други човешки биоматериали.

5.2.3. *Доклади от фармакокинетични изследвания при хора*

а) Следните фармакокинетични характеристики се описват:

— абсорбция (степен и диапазон),

— разпределение,

— метаболизъм,

— екскреция.

Описват се клинично значимите особености, включително значението на кинетичните данни за дозировката, особено при пациентите от рисковите групи, както и различията между човека и животинските видове, използвани в предклиничните изследвания.

В допълнение към стандартните многократни фармакокинетични изследвания, чрез популационни фармакокинетични анализи, основани върху случайно взети отделни проби по време на клиничните изследвания, също може да се разглеждат въпроси относно приноса на външните и вътрешните фактори към вариабилността на връзката между доза и фармакокинетичен отговор. Представят се доклади от фармакокинетични изследвания и изследвания за първоначална поносимост при здрави лица и при пациенти, доклади от фармакокинетични изследвания за анализ на влиянието на вътрешните и на външните фактори, както и доклади от изследвания за популационната фармакокинетика.

б) Ако лекарственият продукт обикновено се прилага едновременно с други лекарствени продукти, се дават подробни данни от проведените тестове на съвместното приложение, които да покажат възможното изменение на фармакологичното действие.

Фармакокинетичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества се проучват.

5.2.4. *Доклади от фармакодинамични изследвания при хора*

а) Представя се фармакодинамичното действие, съпоставено с ефикасността, включително:

— връзката между доза и отговор и нейното развитие във времето,

— обосновка на дозировката и на условията за приложение,

— начин на действие, ако е възможно.

Описва се фармакодинамичното действие, несвързано с ефикасността.

Демонстрирането на фармакодинамичните ефекти върху хора само по себе си не е достатъчно за обосноваване на изводите по отношение на всеки отделен потенциален терапевтичен ефект.

б) Ако лекарственият продукт обикновено се прилага едновременно с други лекарствени продукти, се дават подробни данни от проведените тестове на съвместното приложение, които да покажат възможното изменение на фармакологичното действие.

Фармакодинамичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества се проучват.

5.2.5. *Доклади от проучвания за ефикасност и безопасност*

5.2.5.1. Доклади от контролирани клинични изследвания относно заявеното показание

По принцип клиничните изпитвания се провеждат като „контролирани клинични изпитвания“, ако е възможно, са рандомизирани и ако е подходящо — срещу плацебо и срещу утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност; всеки друг дизайн се обосновава. Лечението на контролните групи ще варира при отделните случаи, а също така ще зависи от етични съображения и от терапевтичната област; следователно в някои случаи може бъде по-подходящо да се сравни ефикасността на даден нов лекарствен продукт с тази на вече утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност, отколкото да се сравнява с ефекта на плацебо.

(1) Доколкото това е възможно и особено при изпитвания, където ефектът на продукта не може да бъде обективно измерен, се предприемат стъпки за избягване на отклонение, включително методи за рандомизиране и заслепяване.

(2) Протоколът от изпитването трябва да включва цялостно описание на статистическите методи, които се използват, броя пациенти и причините за включването им (включително изчисления за силата на изпитването), равнището на значимост, както и описание на статистическата единица. Документират се взетите за избягване на отклонение мерки, по-специално методите за рандомизиране. Включването на голям брой участници в дадено изпитване не трябва да се разглежда като адекватно заместване на правилно контролирано изпитване.

Данните за безопасността се разглеждат, като се вземат предвид насоките, публикувани от Комисията, като се обърне особено внимание на събитията, които водят до промени в дозировката или необходимост от съпътстващо лечение, на сериозните нежелани събития, на събитията, които водят до отпадане, както и на смъртните случаи. Идентифицират се всички пациенти или групи пациенти, с повишен риск и се обръща особено внимание на потенциално уязвимите пациенти, чийто брой може да е незначителен, например деца, бременни жени, възрастни хора с крехко здраве, хора с проявени аномалии в метаболизма или в екскрецията и т.н. Описва се значението на оценката на безопасността по отношение на възможните видове употреба на лекарствения продукт.

5.2.5.2. Докладиотнеконтролираниклиничниизследвания, докладиотанализинаданниотповечеотедноизследванеидругидокладиоткличниизпитвания

Тези доклади се представят.

5.2.6. *Доклади от опита, придобит след пускане на пазара*

Ако лекарственият продукт вече е получил разрешение в трети държави, се предоставя информация относно нежеланите лекарствени реакции спрямо съответния лекарствен продукт и лекарствените продукти, които съдържат същото(ите) активно(и) вещество(а), във връзка със степента на използване, ако е възможно.

5.2.7. *Формуляри за описание на клиничен случай и списъци на отделните пациенти*

Когато се представят, съгласно съответните ръководства, публикувани от Агенцията, формулярите за описание на клиничен случай и списъците с отделни пациенти се подреждат и представят в същия ред, в който са представени в докладите от клиничните изследвания и да са индексирани по изследване.

ЧАСТ II

СПЕЦИФИЧНИ ДОСИЕТА ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ

Някои лекарствени продукти притежават специфични особености, поради чието естество е необходимо да се променят всички изисквания за досието на заявление за разрешение за търговия, установени в част I от настоящото приложение. За да се вземат предвид тези специфични ситуации, заявителите спазват подходящ и адаптиран начин на представяне на досието.

1. ДОБРЕ УСТАНОВЕНА МЕДИЦИНСКА УПОТРЕБА

За лекарствени продукти, чието(ито) активно(и) вещество(а) има „добре установена медицинска употреба“ съгласно посоченото в член 10, параграф 1, буква а), подточка ii), с призната ефикасност и приемливо ниво на безопасност, се прилагат посочените по-долу специфични правила.

Заявителят представя модули 1, 2 и 3 съгласно описаното в част I от настоящото приложение.

В модули 4 и 5 се представя подробна научна библиография по отношение на неклиничните и клиничните характеристики.

С цел да се докаже добре установената медицинска употреба се прилагат следните специфични правила:

а) Факторите, които трябва да се вземат предвид за доказване на добре установената медицинска употреба на съставките на лекарствените продукти са:

— времето, през което веществото е било употребявано,

— количествените аспекти на употребата на веществото,

— степента на научен интерес към употребата на веществото (отразен в публикуваната научна литература), и

— еднозначността на научните оценки.

Следователно е възможно да са необходими различни периоди от време за доказването на добре установена употреба на различните вещества. Във всеки случай обаче периодът от време, който се изисква за доказването на добре установена медицинска употреба на съставка на даден лекарствен продукт, не може да е по-малък от десет години от първата системна и документирана употреба на това вещество като лекарствен продукт в рамките на Общността.

б) В документацията, представена от заявителя, следва да бъдат обхванати всички аспекти на оценката на безопасността и/или ефикасността, както и да е включен или да има позоваване на преглед на литературата по въпроса, като се вземат предвид проучванията, проведени преди и след пускане на пазара, и публикуваната научна литература по отношение на опита под формата на епидемиологични проучвания и особено на сравнителни епидемиологични проучвания. Трябва да се представи цялата документация, както благоприятната, така и неблагоприятната. Относно разпоредбите за „добре установена медицинска употреба“ от особена важност е да е ясно, че „библиографската справка“, в която има препратки към други доказателствени източници (проучвания, проведени след пускане на пазара, епидемиологични проучвания и т.н.), а не само данните, свързани с тестове и изпитвания, може да служи като валидно доказателство за безопасността и ефикасността на даден продукт, ако в заявлението по задоволителен начин се обяснява и обосновава използването на тези източници на информация.

в) Особено внимание трябва да се обърне на всякаква липсваща информация, като трябва да се обоснове защо доказването на приемливо ниво на безопасност и/или ефикасност може да бъде установено въпреки липсата на някои проучвания.

г) В обзорите на неклиничните и/или на клиничните данни трябва да се обясни значението на всякакви представени данни по отношение на продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара. Трябва да бъде направена преценка дали проученият продукт може да се счита за сходен на продукта, за който е подадено заявление за разрешение за търговия, въпреки съществуващите разлики.

д) От особено значение е опитът, придобит след пускане на пазара на други продукти, съдържащи същите съставки, поради което заявителите следва да наблегнат особено върху този въпрос.

2. СХОДНИ ПО СЪЩЕСТВО ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

а) Заявленията на основание член 10, параграф 1, буква а), подточка i) (сходни по същество продукти) съдържат данните, описани в модули 1, 2 и 3 от част I от настоящото приложение, при условие че заявителят е получил съгласието на притежателя на първоначалното разрешение за търговия да се прави препращане към съдържанието на неговите модули 4 и 5.

б) Заявленията на основание член 10, параграф 1, буква а), подточка iii) (сходни по същество продукти, т.е. генерични лекарствени продукти) съдържат данните, описани в модули 1, 2 и 3 от част I от настоящото приложение, заедно с данните, доказващи бионаличността и биоеквивалентността с оригиналния лекарствен продукт, при условие че последният не е биологичен лекарствен продукт (виж част II, точка 4 — Сходни биологични лекарствени продукти).

За тези продукти вниманието в обзорите/резюметата на неклиничните/клиничните данни се насочва по-специално към следните елементи:

— основанията да се твърди сходство по същество;

— обобщение на примесите, налични в партиди от активното (ите) вещество(а), както и на тези в крайния лекарствен продукт (и където е приложимо, на продуктите от разграждането, които се получават по време на съхранението), предложени за използване в продукта, който ще се пуска на пазара, заедно с оценка на тези примеси;

— оценка на изследванията за биоеквивалентност или обосновка защо не се проведени изследвания, в съответствие с ръководството „Проучване за бионаличност и биоеквивалентност“;

— актуална публикувана литература по отношение на веществото и сегашното заявление. Приема се анотация за тази цел на статиите в списанията с рецензии;

— Всяко твърдение в кратката характеристика на продукта, което не е известно или което не следва от свойствата на лекарствения продукт и/или неговата терапевтична група, следва да се разгледа в обзорите/резюметата на неклиничните/клиничните данни и да е подкрепено с публикувана литература и/или допълнителни изследвания.

— ако е приложимо, допълнителни данни за доказване на еквивалентността на свойствата по отношение на безопасността и ефикасността на различни соли, естери или производни на разрешено активно вещество следва да бъдат представени от заявителя, когато той твърди, че е налице сходство по същество.

3. ДОПЪЛНИТЕЛНИ ДАННИ, КОИТО СЕ ИЗИСКВАТ В СПЕЦИФИЧНИ СИТУАЦИИ

Когато активното вещество на сходен по същество лекарствен продукт съдържа същата терапевтична част като оригиналния разрешен продукт, свързана с различен комплекс/производно, включващ(о) сол/естер, се представят доказателства, че няма промяна във фармакокинетиката на частта, във фармакодинамиката и/или токсичността, които биха могли да променят профила на безопасност/ефикасност. Ако случаят не е такъв, така формираното вещество се счита за ново активно вещество.

Когато лекарствен продукт е предвиден за различна терапевтична употреба или се представя в различна лекарствена форма, или се прилага по различен начин, или в различни дози или с различна дозировка, се представят резултати от подходящи токсикологични и фармакологични тестове и/или клинични изпитвания.

4. СХОДНИ БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Възможно е разпоредбите на член 10, параграф 1, буква а), iii) да се окажат недостатъчни в случая на биологичните лекарствени продукти. Ако информацията, която се изисква в случая на сходните по същество продукти (генерични лекарствени продукти), не позволява да се покаже сходното естество на два биологични лекарствени продукта, се представят допълнителни данни, по-специално за токсикологичния и клиничния профил.

Когато след изтичане на периода на защита на данните независим заявител подава заявление за разрешение за търговия за биологичен лекарствен продукт, както е определен в част I, параграф 3.2 от настоящото приложение и който се позовава на първоначален лекарствен продукт, за който е издадено разрешение за търговия в рамките на Общността, се прилага описаният по-долу подход.

— Информацията, която трябва да се представи, не се ограничава до модули 1, 2 и 3 (фармацевтични, биологични и химични данни), допълнени с данни за биоеквивалентност и бионаличност. Видът и количеството на допълнителните данни (т.е. токсикологични и другите неклинични и подходящи клинични данни) се определят за всеки отделен случай съгласно съответните научни насоки.

— Поради разнообразието на биологичните лекарствени продукти компетентните органи изискват определени изследвания, предвидени в модули 4 и 5, като се вземат предвид специфичните характеристики на всеки отделен лекарствен продукт.

Общите принципи, които трябва да се прилагат, се посочват в публикувано от Агенцията ръководство, в което се отчитат характеристиките на разглеждания биологичен лекарствен продукт. В случай че лекарственият продукт, за който първоначално е издадено разрешение за търговия, има повече от едно показание, ефикасността и безопасността на заявения като сходен лекарствен продукт трябва да се обосноват или ако е необходимо, да се докажат поотделно за всяко заявено показание.

5. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ С ФИКСИРАНА КОМБИНАЦИЯ

Заявленията на основание член 10, параграф 1, буква б) касаят нови лекарствени продукти, произведени от поне две активни вещества, които не са били разрешени преди това като лекарствен продукт с фиксирана комбинация.

За такива заявления се представя пълно досие (модули от 1 до 5) за лекарствения продукт с фиксирана комбинация. Когато е приложимо, се представя информация относно производствените предприятия и оценката на безопасността на страничните агенти.

6. ДОКУМЕНТАЦИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Когато съгласно член 22 заявителят може да докаже, че не е в състояние да представи изчерпателни данни относно ефикасността и безопасността при нормални условия на употреба поради това, че:

— показанията, за които е предназначен въпросният продукт, са толкова рядко срещани, че заявителят по обясними причини не може да представи изчерпателен доказателствен материал, или

— текущото състояние на научните знания е такова, че не може да се предостави изчерпателна информация, или

— би било против общоприетите принципи на медицинската етика да се събира такава информация,

разрешение за търговия може да се предостави, при условие че се спазват някои специфични задължения.

Тези задължения могат да включват следното:

— заявителят да изпълнява определена програма от изследвания в рамките на периода от време, определен от компетентния орган, като резултатите от тези изследвания формират основата за преоценка на профила полза/риск,

— въпросният лекарствен продукт може да се отпуска само по лекарско предписание, като в определени случаи може да се употребява само под стриктен лекарски контрол, евентуално в болнично заведение, а при радиофармацевтиците – само под контрола на упълномощено лице,

— листовката, както и всяка медицинска информация следва да привличат вниманието на лекаря към факта, че наличните данни за въпросния лекарствен продукт все още не са задоволителни в някои отношения.

7. СМЕСЕНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ

Смесени заявления за разрешение за търговия означава досиета на заявление за разрешение за търговия, когато модули 4 и/или 5 се състоят от комбинация от доклади от проведени от заявителя ограничени неклинични и/или клинични изследвания и от библиография. Всички останали модули отговарят на структурата, описана в част I от настоящото приложение. Компетентният орган приема предложения формат, представен от заявителя, за всеки случай поотделно.

ЧАСТ III

ОСОБЕНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В настоящата част се определят специфичните изисквания във връзка с естеството на определени лекарствени продукти.

1. БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

1.1. **Лекарствен продукт, получен от плазма**

За лекарствените продукти, получени от човешка кръв или плазма, и чрез дерогация от разпоредбите на модул 3, изискванията за досието, посочени в „Информация, свързана с изходните материали и суровините“ по отношение на изходните материали, приготвени от човешка кръв/плазма, може да се заменят с основна документация на плазма в съответствие с настоящата част.

а) П р и н ц и п и

За целите на настоящото приложение:

— „основна документация на плазма“ означава самостоятелна документация, която е отделна от досието за разрешение за търговия, в която се предоставя цялата относима подробна информация по отношение на характеристиките на цялата човешка плазма, използвана като изходен материал и/или като суровина за производството на субфракции/междинни фракции — съставки на помощното вещество и активното(ите) вещество(а), които са част от лекарствените продукти или медицинските изделия, посочени в Директива 2000/70/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 16 ноември 2000 г. за изменение на Директива 93/42/ЕО на Съвета относно медицинските изделия, по отношение на устойчивите производни на човешка кръв или човешка плазма ([12]).

— Всеки център или структура за фракциониране/преработка на човешка плазма подготвя и поддържа в актуален вид набор с подробна относима информация, посочена в основната документация на плазма.

— Основната документация на плазма се представя на Агенцията или на компетентния орган от заявителя за разрешение за търговия или притежателя на разрешение за търговия. Когато заявителят за разрешение за търговия или притежателят на разрешение за търговия се различава от притежателя на основната документация на плазма, основната документация на плазма се предоставя на разположение на заявителя или притежателя на разрешение за търговия за представяне на компетентния орган. Във всеки случай заявителят или притежателят на разрешението за търговия поема отговорността за лекарствения продукт.

— Компетентният орган, който оценява разрешението за търговия, изчаква издаването на сертификат от Агенцията, преди да вземе решение по заявлението.

— Всяко досие за разрешение за търговия за продукт, съдържащ съставка, получена от човешка плазма, се позовава на основната документация на плазма, съответстваща на плазмата, използвана като изходен материал/суровина.

б) С ъ д ъ р ж а н и е

В съответствие с разпоредбите на член 109, изменен с Директива 2002/98/ЕО, който се отнася до изискванията към донорите и диагностиката на дарената кръв, основната документация на плазма съдържа информация за плазмата, използвана като изходен материал/суровина, и по-специално:

(1) Произход на плазмата

i) информация за центровете или структурите, където се провежда събирането на кръвта/плазмата, включително техните инспекции и одобрение, и епидемиологични данни за инфекциите, предавани по кръвен път;

ii) информация относно центровете или структурите, където се осъществява диагностицирането на дарената кръв и на сборната плазма (плазмените пулове), включително статуса им с оглед на инспекциите и одобрението;

iii) критерии за подбор/изключване на донори на кръв/плазма;

iv) въведена система, която да позволява да се проследи пътя на всяка дарена кръв от структурата за даряване на кръв/плазма до крайните продукти и обратно.

([12]) ОВ L 313, 13.12.2000 г., стр. 22.

(2) Качество и безопасност на плазмата

i) съответствие с монографиите от Европейската фармакопея;

ii) диагностициране на дарената кръв/плазма и на пуловете за инфекциозни агенти, включително информация за методите на тестване, а в случаите на плазмени пулове — данни за валидиране на използваните тестове;

iii) технически характеристики на саковете за събиране на кръв и плазма, включително информация за използваните противосъсирващи разтвори;

iv) условия за съхраняване и транспортиране на плазмата;

v) процедури за опис и/или карантиниране;

vi) охарактеризиране на плазмения пул.

(3) Системата, въведена между производителя на лекарствения продукт, получен от плазма, и/или този, който фракционира/преработва плазмата, от една страна, и центровете или структурите за събиране и тестване на кръвта/плазмата, от друга страна, която определя условията на тяхното взаимодействие и съгласуваните помежду им спецификации.

В допълнение основната документация на плазма включва списък на лекарствените продукти, за които е валидна основната документация на плазма, независимо дали за лекарствените продукти е предоставено разрешение за търговия или са в процедура по предоставяне на такова разрешение, включително и лекарствени продукти, посочени в член 2 от Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета, отнасяща се до прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба.

в) Оценка и сертифициране

— За лекарствени продукти, които все още нямат разрешение, заявителят за разрешение за търговия представя на компетентния орган пълно досие, придружено от отделна основна документация на плазма в случаите, когато такова все още не съществува.

— Основната документация на плазма е предмет на научна и техническа оценка, която се провежда от Агенцията. При положителна оценка се издава сертификат за съответствие със законодателството на Общността за основната документация на плазма, който се придружава от доклад за оценка. Издаденият сертификат се прилага на цялата територия на Общността.

— Основната документация на плазма се актуализира и сертифицира повторно ежегодно.

— При измененията, които впоследствие се въвеждат по отношение на условията на основната документация на плазма, трябва да се следва процедурата по оценка, установена в Регламент (ЕО) № 542/95 на Комисията ([13]) относно проучването на промените в условията на разрешение за търговия, попадащо в обхвата на Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета от 22 юли 1993 г. за установяване на общностни процедури за предоставяне на разрешение и за надзор на лекарствените продукти за хуманна и ветеринарна употреба и относно създаване на Европейска агенция за оценка на лекарствените продукти ([14]). Условията за оценка на тези промени са установени в Регламент (ЕО) № 1085/2003.

— Като втори етап спрямо разпоредбите на първо, второ, трето и четвърто тире компетентният орган, който ще издаде или е издал разрешението за търговия, взима предвид сертифицирането, подновяването на сертифицирането или промяната в основната документация на плазма на съответния(ите) лекарствен(и) продукт(и).

— Чрез дерогация от разпоредбите на второ тире от настоящата точка (оценка и сертифициране), когато дадена основна документация на плазма съответства само на лекарствени продукти, получени от кръв/плазма, чието разрешение за търговия е ограничено до само една държава членка, научната и техническата оценка на тази основна документация на плазма се извършва от националния компетентен орган на тази държава членка.

([13]) ОВ L 55, 11.3.1995 г., стр. 15.
([14]) ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1.

1.2. **Ваксини**

За ваксини за употреба в хуманната медицина и чрез дерогация от разпоредбите на модул 3 относно „Активно(и) вещество(а)“ се прилагат посочените по-долу изисквания, когато са основани на използването на система за основна документация на ваксинен антиген.

Досието на заявление за разрешение за търговия на ваксина, различна от противогрипна ваксина за употреба в хуманната медицина, трябва да включва основна документация на ваксинен антиген за всеки ваксинен антиген, който е активно вещество в тази ваксина.

а) П р и н ц и п и

За целите на настоящото приложение:

— „основна документация на ваксинен антиген“ означава самостоятелна част на досието на заявление за разрешение за търговия за ваксина, която съдържа цялата относима информация от биологично, фармацевтично и химично естество за всяко от активните вещества, които са част от този лекарствен продукт. Тази самостоятелна част може да е обща за една или повече моновалентни и/или комбинирани ваксини, представени от същия заявител или притежател на разрешението за търговия.

— Дадена ваксина може да съдържа един или няколко различни ваксинни антигена. Има толкова активни вещества, колкото ваксинни антигени присъстват във ваксината.

— Комбинирана ваксина съдържа най-малко два различни ваксинни антигена, предназначени за предотвратяване на една или няколко инфекциозни болести.

— Моновалентна ваксина е ваксина, която съдържа един ваксинен антиген, предназначен за предотвратяване на една инфекциозна болест.

б) С ъ д ъ р ж а н и е

Основната документация на ваксинен антиген съдържа следната информация, извлечена от съответната част (Активно вещество) на модул 3 относно „Данни за качеството“, както е определено в част I от настоящото приложение:

Активно вещество

1. Обща информация, включително съответствие със съответната(ите) монография(и) от Европейската фармакопея
2. Информация за производството на активното вещество: тази рубрика трябва да обхваща производствения процес, информацията за изходните материали и суровините, специфичните мерки относно трансмисивните спонгиформни енцефалопатии и оценката на безопасността във връзка със странични агенти, както и съоръженията и оборудването
3. Охарактеризиране на активното вещество
4. Контрол на качеството на активното вещество
5. Сравнителни еталони и материали
6. Система за опаковане и запечатване на активното вещество
7. Стабилност на активното вещество

в) О ц е н к а и с е р т и ф и ц и р а н е

— За нови ваксини, които съдържат нов ваксинен антиген, заявителят представя на компетентния орган пълно досие на заявление за разрешение за търговия, включително всички основни документации на ваксинен антиген, съответстващи на всеки ваксинен антиген, който е част от новата ваксина, когато не съществува основна документация на ваксинен антиген за отделния ваксинен антиген. Агенцията извършва научна и техническа оценка за всяка основна документация на ваксинен антиген. При положителна оценка се издава сертификат за съответствие с европейското законодателство за всяка основна документация на ваксинен антиген, който се придружава от доклад за оценка. Сертификатът се прилага на цялата територия на Общността.

— Разпоредбите на първо тире се прилагат също и за всяка ваксина, която се състои от нова комбинация от ваксинни антигени, независимо дали един или повече от тези ваксинни антигени са част от ваксини, вече разрешени в Общността.

— Измененията в съдържанието на основна документация на ваксинен антиген за ваксина, разрешена в Общността, подлежат на научна и техническа оценка, която се извършва от Агенцията в съответствие с процедурата, установена в Регламент (ЕО) № 1085/2003 на Комисията. Ако оценката е положителна, Агенцията издава сертификат за съответствие със законодателството на Общността за всяка основна документация на ваксинен антиген. Издаденият сертификат се прилага на цялата територия на Общността.

— Чрез дерогация от разпоредбите на първо, второ и трето тире от настоящата буква (оценка и сертифициране), когато основна документация на ваксинен антиген съответства само на ваксина, която е предмет на разрешение за търговия, което не е било/няма да бъде издадено съгласно процедура на Общността, и при условие че разрешената ваксина включва антигени, които не са били оценени съгласно процедура на Общността, научната и техническата оценка на въпросната основна документация на ваксинен антиген и последващите ѝ изменения се извършват от националния компетентен орган, който е издал разрешението за търговия.

— Като втори етап от разпоредбите на първо, второ, трето и четвърто тире компетентният орган, който е ще издаде или е издал разрешението за търговия, взема предвид сертифицирането, подновяването на сертифицирането или промяната в основната документация на ваксинен антиген за съответния(те) лекарствен(и) продукт(и).

2. РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ И ПРЕКУРСОРИ

2.1. **Радиофармацевтици**

За целите на настоящата глава при заявленията въз основа на член 6, параграф 2 и член 9 се представя пълно досие, в което са включени следните специфични подробности:

Модул 3

а) В контекста на радиофармацевтичния кит, който ще бъде радиомаркиран, след като бъде доставен от производителя, за активно вещество се счита онази част от фармацевтичния състав, която е предназначена да носи или да свърже радионуклида. Описанието на метода на производство на радиофармацевтичните китове съдържа подробни данни за производството на кита и подробни данни за препоръчителната крайна обработка за получаване на радиоактивния лекарствен продукт. Необходимите спецификации на радионуклида се описват, когато е целесъобразно, в съответствие с общата монография или с отделните монографии от Европейската фармакопея. Освен това се описва всяка съставка, която е от съществено значение за радиоактивното маркиране. Описва се и структурата на радиомаркираното съединение.

За радионуклидите се посочват извършващите се ядрени реакции.

В генератора както матерните, така и дъщерните радионуклиди се считат за активни вещества.

б) Представят се данни за естеството на радионуклида, идентичността на изотопа, възможните примеси, носителя, употребата и специфичната активност.

в) Изходните материали включват мишенните материали за облъчване.

г) Представят се съображения относно химичната/радиоактивната чистота и нейната връзка с биоразпространението.

д) Описват се радионуклидната чистота, радиохимичната чистота и специфичната активност.

е) За генератори се изискват подробни данни от изпитването на матерните и дъщерните радионуклиди. За генераторни елуати се представят данни от тестовете на матерните радионуклиди и на другите съставки на генераторната система.

ж) Изискването да се изрази съдържанието на активните вещества чрез масата на активните части на молекулата важи само за радиофармацевтичните китове. За радионуклидите радиоактивността се изразява в бекерели към определена дата и при необходимост се дава времето с посочване на часовата зона. Посочва се видът на радиацията.

з) За китове в спецификациите на крайния продукт се включват и тестове за характеристиките на продуктите след радиоактивно маркиране. Включват се подходящи методи за контрол на радиохимичната и радионуклидната чистота на радиомаркираното съединение. Всеки материал, който е от съществено значение за радиоактивното маркиране, се идентифицира и се определя количествено.

и) Представя се информация за стабилността на радионуклидните генератори, радионуклидните китове и радиомаркираните продукти. За радиофармацевтици в многодозови флакони се документира стабилността при използването им.

Модул 4

Счита се, че токсичността може да е свързана с радиационната доза. При диагностика това е последица от използването на радиофармацевтици; при терапията това е желаното свойство. Следователно при оценката на безопасността и ефикасността на радиофармацевтиците се вземат предвид изискванията за лекарствени продукти и аспектите на радиационната дозиметрия. Документира се органното/тъканното излагане на облъчване. Изчислява се абсорбираната радиационна доза, като се използва посочена международно призната система при съответния път на въвеждане.

Модул 5

Резултатите от клинични изпитвания се предоставят, когато е приложимо; в противен случай се представя обосновка в обзорите на клиничните данни.

2.2. **Радиофармацевтични прекурсори за целите на радиоактивното маркиране**

В специфичния случай на радиофармацевтичен прекурсор, предназначен единствено за целите на радиоактивното маркиране, основната цел е да се представи информация, която да е насочена към възможните последици от недостатъчно ефикасното радиоактивното маркиране или дисоцииране in vivo на радиомаркирания конюгат, т.е. въпроси, свързани с въздействието на свободния радионуклид върху пациента. Освен това е необходимо да се представи съответната информация във връзка с професионалните рискове, т.е. радиационното облъчване на болничния персонал и на околната среда.

По-специално когато е приложимо, се представя следната информация:

Модул 3

Разпоредбите на модул 3 се прилагат за регистрирането на радиофармацевтичните прекурсори, както е определено по-горе (букви от а) до и), когато е приложимо.

Модул 4

По отношение на токсичността при еднократна доза и при многократно прилагана доза се представят резултатите от изследванията, проведени в съответствие с разпоредбите, отнасящи се до добрата лабораторна практика, предвидени в директиви 87/18/ЕИО и 88/320/ЕИО на Съвета, освен ако не е обосновано друго.

Изследванията за мутагенност на радионуклидите не се считат за полезни в този случай.

Представя се информация за химичната токсичност и биоразпределение на съответния нерадиоактивен изотоп.

Модул 5

Клиничната информация, генерирана въз основа на клиничните изследвания с използване на самия прекурсор, не се счита за имаща отношение в конкретния случай на радиофармацевтичния прекурсор, който е предназначен единствено за целите на радиоактивното маркиране.

Въпреки това се представя информация, доказваща клиничната полза от радиофармацевтичния прекурсор тогава, когато същият е прикрепен към съответните носещи молекули.

3. ХОМЕОПАТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В този раздел се определят специалните разпоредби относно прилагането на модули 3 и 4 по отношение на хомеопатичните лекарствени продукти съгласно определението в член 1, параграф 5.

Модул 3

Разпоредбите на модул 3 се прилагат към документите, подадени в съответствие с член 15, по опростената процедура за регистрация на хомеопатични лекарствени продукти по член 14, параграф 1, както и към документите за издаване на разрешение за други хомеопатични лекарствени продукти съгласно член 16, параграф 1, като се вземат предвид следните изменения.

а) Терминология

Латинското име на хомеопатичния източник, описано в досието на заявление за разрешение за търговия, трябва да е в съответствие с латинското име в Европейската фармакопея или при липса на такова, в официална фармакопея на държава членка. Когато е уместно, се представя(т) и традиционното(ите) име(на), използвано(и) във всяка държава членка.

б) Контрол на изходните материали

Подробностите и документите по изходните материали, т.е. всички използвани материали, включително суровините и междинните продукти до крайното разреждане, предназначено за включване в крайния лекарствен продукт, се придружават от допълнителни данни за хомеопатичния източник и се прилагат към материалите в заявлението.

Общите изисквания за качество се прилагат за всички изходни материали и суровини, както и за междинните етапи на производствения процес до крайното разреждане, предназначено за включване в крайния лекарствен продукт. Ако това е възможно, се изисква количествен анализ в случай на присъствие на токсични компоненти, както и ако качеството не може да се контролира при крайното разреждане поради високата степен на разреждане. Всяка фаза на производствения процес — от изходните материали до крайното разреждане, предназначено за включване в крайния лекарствен продукт — се описва подробно.

В случай че в производствения процес съществува фаза разреждане, всички стъпки, включени във фазата разреждане, се извършват в съответствие с методите на производство на хомеопатични продукти, установени в съответната монография от Европейската фармакопея или, при липса на такава, в официална фармакопея на държава членка.

в) Контролни тестове на крайния лекарствен продукт

За крайните хомеопатични лекарствени продукти се прилагат общите изисквания за качество, като заявителят представя надлежна обосновка за всяко отклонение от тях.

Провеждат се изпитване за идентичност и количествен анализ на всички съставки със значение от гледна точка на токсикологията. Ако може да се представи обосновка, че за дадени съставки със значение от гледна точка на токсикологията не е възможно да се проведе изпитване за идентичност и/или количествен анализ, например поради степента на разреждането им в крайния лекарствен продукт, качеството се доказва посредством пълно валидиране на производствения процес и процеса на разреждане.

г) Тестове за стабилност

Стабилността на крайния лекарствен продукт трябва да се докаже. Данните за стабилност на хомеопатичните източници обикновено се пренасят върху разрежданията/тритурациите, получени от тях. Ако не може да се проведе изпитване за идентичност или количествен анализ на активното вещество, например поради степента на разреждане, може да се вземат под внимание данните за стабилност на лекарствената форма.

Модул 4

Разпоредбите на модул 4 се прилагат при опростената регистрация на хомеопатичните лекарствени продукти, посочени в член 14, параграф 1, заедно със следните спецификации.

Трябва да се представи обосновка за всякаква липсваща информация, например трябва да се представи обосновка защо доказването на приемливо ниво на безопасност може да бъде подкрепено въпреки липсата на някои проучвания.

4. РАСТИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Към заявленията за растителни лекарствени продукти се прилага пълно досие, в което се включват следните конкретни подробности.

Модул 3

Разпоредбите на модул 3, включително за съответствие с монография(и) от Европейската фармакопея, с прилагат за разрешаването на растителни лекарствени продукти. Взема се под внимание състоянието на научните знания към момента, когато се подава заявлението.

Вземат се под внимание следните специфични за растителните лекарствени продукти аспекти:

(1) Растителни вещества и растителни препарати

За целите на настоящото приложение термините „растителни вещества и растителни препарати“ се считат за равностойни на термините „herbal drugs and herbal drug preparations“ (растителни лекарства и растителни лекарствени препарати) съгласно определението в Европейската фармакопея.

По отношение на номенклатурата на растителното вещество се представят ботаническото научно име на растението (род, вид, вариетет и автор) и хемотипът (когато е приложимо), частите на растенията, определението на растителното вещество, другите имена (синоними, посочени в други фармакопеи) и лабораторният код.

По отношение на номенклатурата на растителния препарат се представят научното описание на растението (род, вид, разновидност и автор), както и хемотипът (когато е приложимо), частите на растенията, определението на растителния препарат, съотношението на растителното вещество към растителния препарат, разтворителя(ите) на екстракта, останалите наименования (синоними, упоменати в други фармакопеи) и лабораторният код.

За да се документира разделът за структурата на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, се представят физичната форма, описание на съставките с известно терапевтично действие или маркери (молекулна формула, относителна молекулна маса, структурна формула, включително относителна и абсолютна стереохимия, молекулната формула и относителната молекулна маса), както и други съставки.

За да се документира разделът за производителя на растителното вещество, се представят името, адресът и отговорността на всеки доставчик, включително подизпълнителите, и всяко предложено място или съоръжение, включен(о) в производството/събирането и изпитването на растителното вещество, когато това е целесъобразно.

За да се документира разделът за производителя на растителния препарат, се представят името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, и всеки предложен производствен обект или съоръжение, включен(о) в производството и изпитването на растителния препарат, когато това е целесъобразно.

По отношение на описанието на производствения процес и контрола по време на производство на растителното вещество се представя информация, с която да се опише по подходящ начин производството на растенията и събирането на растенията, включително географският източник на лекарственото растение, както и условията за отглеждане, събиране, сушене и съхранение.

По отношение на описанието на производствения процес и контрола по време на производство на растителния препарат се представя информация, с която да се опише по подходящ начин производственият процес на растителния препарат, включително описание на обработката, разтворителите и реагентите, етапите на пречистване и стандартизацията.

По отношение на разработването на производствения процес се представя кратко резюме с описание на разработването на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, като се взимат под внимание предложеният път на въвеждане и предложената употреба. По целесъобразност се обсъждат резултатите, като се сравнява фитохимичният състав на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, използвани в подкрепящите библиографски данни, с растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, съдържащи се като активно(и) вещество(а) в растителния лекарствен продукт.

По отношение на изясняване на структурата и на други характеристики на растителното вещество се представя информация за ботаническото, макроскопското, микроскопското и фитохимичното охарактеризиране, както и за биологичната активност, ако е необходимо.

По отношение на изясняване на структурата и на други характеристики на растителния препарат се представя информация относно фито- и физикохимичното охарактеризиране, както и за биологичната активност, ако е необходимо.

Представят се спецификации за растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и).

Представят се аналитичните процедури, използвани за изпитване на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо.

По отношение на валидирането на аналитичните процедури се представя информация за валидирането на анализа, включително експериментални данни относно аналитичните процедури, използвани за изпитване на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо.

По отношение на анализите на партиди се представя описание на партидите и на резултатите от анализите на партиди за растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо, включително на веществата, описани във фармакопеи.

Представя се обосновка за спецификациите на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо.

Представя се информация за сравнителните еталони или сравнителните материали, използвани за изпитване на растителното(ите) вещество(а) и растителния(те) препарат(и), когато е приложимо.

Когато растителното вещество или растителният препарат са предмет на монография, заявителят може да кандидатства за сертификат за пригодност, издаден от Европейския директорат по качеството на лекарствата.

(2) Растителнилекарственипродукти

По отношение на разработването на фармацевтичния състав се представя кратко резюме с описание на разработването на растителния лекарствен продукт, като се вземат предвид предложеният път на въвеждане и предложената употреба. По целесъобразност се обсъждат резултатите, като се сравнява фитохимичният състав на продуктите, използвани в подкрепящите библиографски данни, с растителния лекарствен продукт, за който се подава заявление.

5. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ СИРАЦИ

— Когато се касае за лекарствен продукт сирак по смисъла на Регламент (ЕО) № 141/2000, може да се прилагат общите разпоредби от част II-6 (извънредни обстоятелства). В такъв случай заявителят обосновава в резюмето на клиничните данни и в резюмето на неклиничните данни поради какви причини не е възможно да се представи пълна информация и представя обосновка относно съотношението полза/риск за въпросното лекарство сирак.

— Когато заявител, подаващ заявление за разрешение за търговия за лекарство сирак, се позове на разпоредбите на член 10, параграф 1, буква а), подточка ii) и на част II-1 от настоящото приложение (добре установена медицинска употреба), системната и документирана употреба на въпросното вещество може да препраща — чрез дерогация — към употребата на това вещество в съответствие с разпоредбите на член 5 от настоящата директива.

ЧАСТ IV

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА МОДЕРНА ТЕРАПИЯ

1. ВЪВЕДЕНИЕ

При разрешенията за търговия за лекарствени продукти за модерна терапия, по смисъла на определението в член 2, параграф 1, буква а) от Регламент (ЕО) № 1394/2007, се следват изискванията относно формàта (модули 1, 2, 3, 4 и 5), описани в част I от настоящото приложение.

Прилагат се техническите изисквания за модули 3, 4 и 5 за биологичните лекарствени продукти, описани в част I от настоящото приложение. Специфичните изисквания за лекарствените продукти за модерна терапия, описани в раздели 3, 4 и 5 от настоящата част, обясняват по какъв начин изискванията от част I се прилагат към лекарствените продукти за модерна терапия. В допълнение там, където е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Поради специфичното естество на лекарствените продукти за модерна терапия при определяне на степента, до която в заявлението за разрешение за търговия да бъдат включени данни относно качеството, клинични и неклинични данни, може да се използва основан на риска подход в съответствие с научните насоки по отношение на качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, посочени в раздел 4 от „Въведение и общи принципи“.

Анализът на риска може да обхваща целия процес на разработка. Рисковите фактори, които може да бъдат разглеждани, включват: произход на клетките (автоложни, алогенни, ксеногенни), способност на клетките да пролиферират и/или да се диференцират и да предизвикат имунна реакция, ниво на клетъчна манипулация, замърсяване на клетките с биоактивни молекули или структурни материали, естество на лекарствените продукти за генна терапия, степен на способност за репликация на вируси или микроорганизми, използвани *in vivo*, ниво на интеграция на секвенции от нуклеинови киселини или гени в генома, дългосрочна функционалност, риск от онкогенност и начин на приложение или употреба.

В анализа на риска под внимание може да бъдат взети и други относими налични неклинични и клинични данни или опит с други, свързани лекарствени продукти за модерна терапия.

Всяко едно отклонение от изискванията на настоящото приложение се обосновава научно в модул 2 от заявлението. Когато се прилага описаният по-горе анализ на риска, същият се включва и описва в модул 2. В такъв случай използваната методология, естеството на установените рискове и изводите от основания на риска подход спрямо програмата за разработване и оценка се обсъждат, като се описват всички отклонения от изискванията на настоящото приложение вследствие на анализа на риска.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

За целите на настоящото приложение освен определенията, съдържащи се в Регламент (ЕО) № 1394/2007, се прилагат и определенията от раздели 2.1 и 2.2.

2.1. **Лекарствен продукт за генна терапия**

Лекарствен продукт за генна терапия означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа активно вещество, което съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина, използвана при или прилагана на хора с оглед на регулиране, поправяне, заместване, добавяне или изтриване на генна секвенция;

б) неговият терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект се свързва пряко със секвенция на рекомбинантната нуклеинова киселина, която той съдържа, или с продукт на генетичната експресия на тази секвенция.

Лекарствените продукти за генна терапия не включват ваксините срещу инфекциозни болести.

2.2. **Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки**

Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа или се състои от клетки или тъкани, които са били подложени на съществени манипулации, така че в тях са променени биологични характеристики, физиологични функции или структурни свойства, относими за предвидената клинична употреба, или се състои от клетки или тъкани, които в реципиента и в донора не са предназначени да бъдат използвани за същата(ите) основна(и) функция(и);

б) представя се като притежаващ свойства за лечение, профилактика или диагностициране на заболяване или се използва при или прилага на хора с оглед на фармакологичното, имунологичното или метаболитното действие на неговите клетки или тъкани.

За целите на буква а) манипулациите, изброени по-специално в приложение I към Регламент (ЕО) № 1394/2007, не се считат за съществени манипулации.

3. СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 3

3.1. **Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия**

Представя се описание на системата за проследимост, която притежателят на разрешението за търговия възнамерява да създаде и поддържа с цел да гарантира, че отделният продукт и неговите изходни материали и суровини, включително всички вещества, които може да се съдържат в него и влизат в контакт с клетките или тъканите, могат да бъдат проследени по време на осигуряването на материалите, производството, опаковането, съхранението, транспортирането и доставянето до болничното заведение, лечебното заведение или частния медицински кабинет, където се използва продуктът.

Системата за проследимост е допълваща и съвместима с изискванията, определени в Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета ([15]), що се отнася до човешките клетки и тъкани, различни от кръвни клетки, и в Директива 2002/98/ЕО, що се отнася до човешките кръвни клетки.

3.2. **Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия**

3.2.1. *Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали*

3.2.1.1. Лекарствен продукт за генна терапия, съдържащ секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и)

Крайният лекарствен продукт се състои от секвенция(и) на нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и), приготвена(и) в крайната първична опаковка за предвидената медицинска употреба. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие или активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(зми) или вирус(и).

([15]) ОВ L 102, 7.4.2004 г., стр. 48.

3.2.1.2. Лекарствен продукт за генна терапия, съдържащ генетично модифицирани клетки

Крайният лекарствен продукт се състои от генетично модифицирани клетки, приготвени в крайната първична опаковка за предвидената медицинска употреба. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие или активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от клетки, генетично модифицирани с помощта на един от продуктите, описани в раздел 3.2.1.1 по-горе.

3.2.1.3. При продукти, състоящи се от вируси или вирусни вектори, изходните материали са компонентите, от които е получен вирусният вектор, т.е. основната култура за вирусния вектор или плазмидите, използвани за трансфекция на пакетажните клетки, и основната клетъчна банка за линията на пакетажните клетки.

3.2.1.4. При продукти, състоящи се от плазмиди, невирусни вектори и генетично модифициран(и) организъм(ми), различни от вируси или вирусни вектори, изходните материали са компонентите, използвани за генериране на производителната клетка, т.е. плазмидът, бактерията гостоприемник и основната клетъчна банка от рекомбинантни бактериални клетки.

3.2.1.5. При генетично модифицирани клетки изходните материали са компонентите, използвани за получаване на генетично модифицираните клетки, т.е. изходните материали за получаване на вектора, самият вектор и човешките или животинските клетки. Принципите на добрата производствена практика се прилагат надолу по веригата, считано от системата от банки, използвана за производството на вектора.

3.2.2. *Специфични изисквания*

Освен изискванията, определени в настоящото приложение, част I, раздели 3.2.1 и 3.2.2, се прилагат и следните изисквания:

а) представя се информация за всички изходни материали, използвани за производството на активното вещество, включително за продуктите, необходими за генетичното модифициране на човешки или животински клетки и доколкото е приложимо, за последващото култивиране и съхраняване на генетично модифицираните клетки, като се взема предвид евентуалното отсъствие на етапи на пречистване;

б) за продуктите, съдържащи микроорганизъм или вирус, се представят данни за генетичната модификация, анализа на секвенцията, атенюирането на вирулентността, тропизма по отношение на конкретни видове тъкани и клетки, зависимостта на микроорганизма или вируса от клетъчния цикъл, патогенността и характеристиките на изходния щам;

в) свързаните с процеса примеси и свързаните с продукта примеси се описват в съответните раздели на досието, като по-специално се описват вирусните замърсители с потенциал за репликация, ако векторът е разработен като такъв без възможност за репликация;

г) за плазмидите се прави количествено определяне на различните плазмидни форми за целия срок на годност на продукта;

д) за генетично модифицираните клетки се изследват характеристиките на клетките преди и след генетичната модификация, както и преди и след евентуални процедури на замразяване/съхранение.

За генетично модифицираните клетки в допълнение на специфичните изисквания за лекарствени продукти за генна терапия се прилагат изискванията за качество за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство (вж. раздел 3.3).

3.3. **Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство**

3.3.1. *Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали*

Крайният лекарствен продукт се състои от активното вещество, приготвено в неговата първична опаковка за предвидената медицинска употреба и в неговата окончателна комбинация за комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия.

Активното вещество се състои от клетките и/или тъканите, получени чрез инженерство.

Допълнителните вещества (напр. скелети, матрици, изделия, биоматериали, биомолекули и/или други компоненти), които са комбинирани с манипулирани клетки, от които те представляват неделима част, се считат за изходен материал, дори и да не са от биологичен произход.

Материалите, използвани по време на производството на активното вещество (напр. хранителна среда, растежни фактори), които не са предназначени да формират част от активното вещество, се считат за суровини.

3.3.2. *Специфични изисквания*

Освен изискванията, определени в настоящото приложение, част I, раздели 3.2.1 и 3.2.2, се прилагат и следните изисквания:

3.3.2.1. Изходни материали

а) Представя се обобщена информация за даряването, доставянето и контрола на човешките тъкани и клетки, използвани като изходни материали, в съответствие с Директива 2004/23/ЕО. Ако като изходен материал се използват болестно променени клетки или тъкани (напр. ракови тъкани), тяхната употреба се мотивира.

б) Ако се оформят пулове от популации от алогенни клетки, се описват стратегиите за оформяне на тези пулове и мерките за осигуряване на проследимост.

в) При валидирането на производствения процес, при охарактеризирането на активното вещество и на крайния продукт, при разработването на анализи, при определянето на спецификациите и при изпитванията за стабилност се обръща внимание на потенциалната вариабилност, дължаща се на човешките или животинските тъкани и клетки.

г) За продукти на основата на ксеногенни клетки се представя информация за произхода на животните (като напр. географски произход, отглеждане, възраст), специфичните критерии за приемане, мерките за предотвратяване и проследяване на инфекциите при животните източници/донори, изследването на животните за инфекциозни агенти, включително вертикално предавани микроорганизми и вируси, както и доказателства, че предвидените за животните помещения са подходящи.

д) За продукти на основата на клетки, получени от генетично модифицирани животни, се описват специфичните характеристики на клетките, дължащи се на генетичната модификация. Дава се подробно описание на метода на създаване на трансгенното животно и на неговото охарактеризиране.

е) За генетичната модификация на клетки се прилагат техническите изисквания, посочени в раздел 3.2.

ж) Описва се и се обосновава схемата на изпитване на евентуалните допълнителни вещества (скелети, матрици, медицински изделия, биоматериали, биомолекули или други компоненти), които са комбинирани с клетки, получени чрез клетъчно инженерство, и които представляват неразделна част от тях.

з) За скелети, матрици, изделия, които попадат в обхвата на определението за медицинско изделие или за активно имплантируемо медицинско изделие, се представя информацията, изисквана съгласно раздел 3.4 за оценка на комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия.

3.3.2.2. Производствен процес

а) Производственият процес се валидира с цел гарантиране на повторяемостта на партидите и на процеса, функционалната цялост на клетките по време на производството и на транспортирането до момента на прилагане или използване, както и подходящия стадий на диференциация.

б) Ако клетките се култивират директно във или върху матрица, скелет или изделие, се представя информация за валидирането на процеса на клетъчно култивиране по отношение на клетъчния растеж, функцията и интегритета на комбинацията.

3.3.2.3. Охарактеризиране и стратегия за контрол

а) Представя се относима информация за охарактеризиране на клетъчната популация или на клетъчната смес по отношение на идентичност, чистота (напр. странични микробни агенти и клетъчни примеси), жизнеспособност, потенция, кариология, тумородженност и адекватност за предвидената лекарствена употреба. Доказва се генетичната стабилност на клетките.

б) Представя се информация за качеството и когато е възможно, количествена информация за свързаните с продукта и с процеса примеси, както и за всеки материал, който по време на производството може да доведе до появата на продукти от разграждане. Степента на определяне на примесите се обосновава.

в) Ако някои тестове за освобождаване не може да бъдат извършени за активното вещество или за крайния продукт, а само за основните междинни продукти и/или като тестове по време на производството, това се обосновава.

г) При наличие на биологично активни молекули (като растежни фактори, цитокини) като компоненти на продукта, получен на основата на клетки, тяхното въздействие и взаимодействие с другите компоненти на активното вещество се охарактеризира.

д) Когато триизмерната структура е част от предвидената функция, стадият на диференциация, структурната и функционалната организация на клетките и където е приложимо, генерираната извънклетъчна матрица се дават като част от охарактеризирането на съответните продукти на основата на клетки. Когато е необходимо, физикохимичното охарактеризиране се допълва от неклинични изпитвания.

3.3.2.4. Помощни вещества

За помощните вещества, използвани в лекарствени продукти на основата на клетки или тъкани (напр. компоненти на транспортната среда), се прилагат изискванията за новите помощни вещества, определени в част I от настоящото приложение, освен ако има данни относно взаимодействията между клетките или тъканите и помощните вещества.

3.3.2.5. Проучване на разработването

В описанието на програмата за разработване се обръща внимание на избора на материали и процеси. По-специално се разглежда целостта на клетъчната популация в крайния фармацевтичен състав.

3.3.2.6. Сравнителни материали

Документира се и се описва сравнителен еталон, приложим и специфичен за активното вещество и/или крайния продукт.

3.4. **Специфични изисквания за лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия**

3.4.1. *Лекарствен продукт за модерна терапия, съдържащ медицински изделия, съгласно посоченото в член 7 от Регламент (ЕО) № 1394/2007*

Представя се описание на физическите характеристики, на действието на продукта и описание на методите за проектиране на продукта.

Описва се взаимодействието и съвместимостта между гените, клетките и/или тъканите и структурните компоненти.

3.4.2. *Комбинирани лекарствени продукти за модерна терапия съгласно определението в член 2, параграф 1, буква г) от Регламент (ЕО) № 1394/2007*

За клетъчната или тъканната част на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия се прилагат специфичните изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и продукти на тъканното инженерство, определени в раздел 3.3, а при генетично модифицирани клетки — специфичните изисквания за лекарствените продукти за генна терапия, определени в раздел 3.2.

Медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие може да е неразделна част от активното вещество. Когато медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие е комбинирано с клетките по време на производството си или при прилагането или въвеждането на крайните продукти, клетките се считат за неразделна част от крайния продукт.

Представя се информация във връзка с медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие (което е неразделна част от активното вещество или от крайния продукт), която е относима за оценката на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия. Тази информация включва:

а) информация относно избора и предвидената функция на медицинското изделие или имплантируемото медицинско изделие и демонстрация на съвместимостта на изделието с другите компоненти на продукта;

б) доказателства за съответствие на частта на медицинското изделие със съществените изисквания, определени в приложение I към Директива 93/42/ЕИО на Съвета ([16]), или за съответствие на частта на активното имплантируемо медицинско изделие със съществените изисквания, определени в приложение 1 към Директива 90/385/ЕИО на Съвета ([17]);

в) когато е приложимо, доказателства за съответствие на медицинското изделие или имплантируемото медицинско изделие с изискванията относно СЕГ/ТСЕ, определени в Директива 2003/32/ЕО на Комисията ([18]);

г) когато са налични, резултатите от всяко оценяване на частта на медицинското изделие или на частта на активното имплантируемо медицинско изделие от нотифициран орган в съответствие с Директива 93/42/ЕИО или Директива 90/385/ЕИО.

Нотифицираният орган, извършил оценяването, посочено в буква г) от настоящия раздел, представя при поискване на компетентния орган, оценяващ заявлението, всякаква информация, свързана с резултатите от оценяването в съответствие с Директива 93/42/ЕИО или Директива 90/385/ЕИО. Това може да включва информация и документи, съдържащи се в съответното заявление за оценяване на съответствието, когато такива са необходими за оценяване на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия като цяло.

4. СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 4

4.1. **Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия**

Възможно е поради уникалните и разнообразни структурни и биологични свойства на лекарствените продукти за модерна терапия изискванията на част I, модул 4 от настоящото приложение относно фармакологичното и токсикологичното изпитване на лекарствените продукти не винаги да бъдат целесъобразни. Техническите изисквания в раздели 4.1, 4.2 и 4.3 по-долу пояснят по какъв начин изискванията в част I от настоящото приложение се прилагат за лекарствените продукти за модерна терапия. Когато е целесъобразно и като се взема предвид спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия, са определени допълнителни изисквания.

Мотивацията за неклинична разработка и критериите, използвани за избор на съответните видове и модели (*in vitro* и *in vivo*), се представят и обосновават в обзора на неклиничните данни. Избраният(те) модел(и) на организми може да включва(т) животни, които са имунокомпрометирани, нокаутни, хуманизирани или трансгенетични. Разглежда се използването на хомоложни модели (напр. клетки на мишки, анализирани у мишки) или модели, имитиращи заболявания, особено при изследвания за имуногенност и имунотоксичност.

Освен изискванията от част I се представят безопасността, уместността и биосъвместимостта на всички структурни компоненти (като матрици, скелети и изделия) и на допълнителните вещества (като клетъчни продукти, биомолекули, биоматериали и химически вещества), съдържащи се в крайния продукт. Вземат се предвид техните физични, механични, химични и биологични свойства.

4.2. **Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия**

С цел определяне на степента и вида на неклиничните изследвания, необходими за определяне на уместното ниво на неклиничните данни за безопасност, се отчитат дизайнът и видът на лекарствения продукт за генна терапия.

4.2.1. *Фармакология*

а) Представят се изследвания *in vitro* и *in vivo* във връзка с предлаганата терапевтична употреба (напр. изследвания на фармакодинамиката от типа „доказване на концепцията“), в които са използвани модели и съответните животински видове с цел да се покаже, че секвенцията от нуклеинова киселина достига до предвидената цел (прицелен орган или прицелни клетки) и изпълнява своята предвидена функция (степен на експресия и функционална активност). Представят се продължителността на действие на секвенцията от нуклеинова киселина и предлаганата схема на дозиране в клиничните изследвания.

б) Прицелна чувствителност: когато лекарственият продукт за генна терапия е предназначен да има селективна или целево ограничена функционалност, се представят изследвания, които да потвърдят спецификата и продължителността на функционалността и действието в прицелните клетки и тъкани.

([16]) ОВ L 169, 12.7.1993 г., стр. 1.
([17]) ОВ L 189, 20.7.1990 г., стр. 17.
([18]) ОВ L 105, 26.4.2003 г., стр. 18.

4.2.2. *Фармакокинетика*

а) Изследванията на биоразпределението включват анализи на персистенцията, клирънса и мобилизацията. Изследванията на биоразпределението освен това се занимават и с риска от предаване на зародишната линия.

б) Заедно с оценката на риска за околната среда се представят проучвания на вирусоотделянето и риска от предаване на трети страни, освен ако в заявлението не е надлежно обосновано друго въз основа на вида на съответния продукт.

4.2.3. *Токсикология*

а) Оценява се токсичността на крайния лекарствен продукт за генна терапия. Освен това в зависимост от вида на продукта и като се вземат предвид индивидуалните изпитвания на активното вещество и на помощните вещества, и се оценява ефектът *in vivo* на продуктите, свързани със секвенцията на експресирана нуклеинова киселина, които нямат предназначение по отношение на физиологичната функция.

б) Изследванията за токсичност при еднократна доза може да се съчетаят с фармакологични и фармакокинетични проучвания за безопасност, напр. за изучаване на персистенцията.

в) Когато се предвижда продуктът да се прилага при човека многократно, се представят изследвания за токсичност при многократно прилагана доза. Начинът и схемата на приложение отразяват в голяма степен планираната клинична дозировка. В случаите, когато прилагането на еднократна доза може да доведе до продължителна функционалност на секвенцията на нуклеинова киселина у човека, се предвиждат изследвания за токсичност при многократно прилагана доза. Продължителността на изследванията може да бъде по-голяма от тази на стандартните изследвания за токсичност в зависимост от персистенцията на лекарствения продукт за генна терапия и очакваните възможни рискове. Представя се обосновка на продължителността.

г) Изследва се генотоксичността. Стандартните изследвания за генотоксичност обаче се провеждат само когато такива са необходими за изпитването на конкретен примес или компонент на системата за доставка.

д) Изследва се канцерогенността. Не се изисква провеждането на стандартните изследвания за канцерогенност при гризачи, наблюдавани през целия им живот. В зависимост от вида на продукта обаче туморогенният потенциал се оценява в рамките на съответните *in vivo*/*in vitro* модели.

е) Репродуктивна токсичност и токсичност за развиващия се организъм: Представят се изследвания на ефектите върху фертилитета и общата репродуктивна функция. Предоставят се изследвания на ембрионалната/феталната и перинаталната токсичност и изследвания на предаването на зародишната линия, освен ако в заявлението не е надлежно обосновано друго въз основа на вида на съответния продукт.

ж) *Допълнителни изследвания за токсичност*

— Изследвания за интеграция: за всеки лекарствен продукт за генна терапия се представят изследвания за интеграция, освен ако отсъствието на такива изследвания не е научно обосновано, напр. поради това, че секвенциите на нуклеинова киселина няма да проникнат в ядрата на клетките. При лекарствените продукти за генна терапия, за които не се очаква да са способни да се интегрират, не се провеждат изследвания за интеграция, ако данните за биоразпределението сочат риск от предаване на зародишната линия.

— Имуногенност и имунотоксичност: изследват се потенциалните ефекти на имуногенност и имунотоксичност.

4.3. **Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продукти, получени чрез тъканно инженерство**

4.3.1. *Фармакология*

а) Първичните фармакологични изследвания трябва да са подходящи за доказване на концепцията. Изследва се взаимодействието на продуктите на основата на клетки с обкръжаващата ги тъкан.

б) Определя се количеството продукт, необходимо за постигане на желания ефект/ефективната доза, и в зависимост от вида на продукта — честотата на дозиране.

в) Вторичните фармакологични изследвания се вземат предвид с цел оценка на потенциалните физиологични ефекти, които не са свързани с желания терапевтичен ефект на лекарствения продукт за терапия със соматични клетки, на продукта, получен чрез тъканно инженерство, или на допълнителните вещества, тъй като освен представляващите интерес протеини могат да бъдат секретирани и биологично активни молекули или представляващите интерес протеини могат да имат нежелани целеви местоположения.

4.3.2. *Фармакокинетика*

а) Не се изискват конвенционални фармакокинетични изследвания за анализ на абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията. Параметри като жизнеспособност, продължителност на живот, разпределение, растеж, диференциация и миграция обаче се изследват, освен ако не е надлежно обосновано друго въз основа на вида на съответния продукт.

б) За лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и продукти, получен чрез тъканно инженерство, които системно произвеждат биоактивни молекули, се изследват разпределението, продължителността и степента на експресия на тези молекули.

4.3.3. *Токсикология*

а) Оценява се токсичността на крайния продукт. Взема се предвид индивидуалното изпитване на активното(ите) вещество(а), помощните вещества, допълнителните вещества и всякакви свързани с процеса примеси.

б) Продължителността на наблюденията може да бъде по-голяма, отколкото при стандартните изследвания за токсичност и се вземат предвид очакваният жизнен цикъл на лекарствения продукт, както и неговият фармакодинамичен и фармакокинетичен профил. Представя се обосновка на продължителността.

в) Не се изискват конвенционални изследвания за канцерогенност и генотоксичност, освен по отношение на туморогенния потенциал на продукта.

г) Изследват се потенциалното имуногенно и потенциалното имунотоксично действие.

д) При продукти на основата на клетки, които съдържат животински клетки, се разглеждат и свързаните с тях специфични опасения за безопасността, като предаване на човека на ксеногенни патогени.

5. СПЕЦИФИЧНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 5

5.1. **Специфични изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия**

5.1.1. Специфичните изисквания в настоящия раздел на част IV са в допълнение към изискванията, определени в част I, модул 5 от настоящото приложение.

5.1.2. Когато клиничното приложение на лекарствени продукти за модерна терапия изисква специална съпътстваща терапия и предполага хирургични процедури, се анализира и описва терапевтичната процедура като цяло. Представя се информация за стандартизирането и оптимизирането на тези процедури по време на клиничното разработване.

Когато медицинските изделия, използвани по време на хирургични процедури за прилагане, имплантиране или поставяне на лекарствения продукт за модерна терапия, могат да окажат въздействие върху ефикасността или безопасността на продукта за модерна терапия, се представя информация за тези изделия.

Определят се специализираните експертни познания, необходими за извършване на дейностите по прилагане, имплантиране, поставяне или за последващите дейности. Когато е необходимо, се представя планът за обучение на медицинските специалисти по процедурите по употреба, прилагане, имплантиране или поставяне на тези продукти.

5.1.3. Като се има предвид че поради естеството на лекарствените продукти за модерна терапия процесът на тяхното производство може да се промени по време на клиничното разработване, може да се изискват допълнителни изследвания за доказване на съпоставимостта.

5.1.4. По време на клиничното разработване се прави необходимото по отношение на рисковете, възникващи от потенциални инфекциозни агенти или от използването на материал, получен от животински източници, и на мерките, предприети за тяхното намаляване.

5.1.5. Изборът на доза и схемата на употреба се определят чрез изследвания за установяване на дозата.

5.1.6. Ефикасността на предлаганите показания се подкрепя с подходящи резултати от клинични изследвания, използващи клинично значими клинични крайни точки за предвидената употреба. При някои клинични състояния може да бъдат изискани доказателства за дългосрочната ефикасност. Представя се стратегията за оценка на дългосрочната ефикасност.

5.1.7. В плана за управление на риска се включва стратегия за дългосрочно последващо проследяване на безопасността и ефикасността.

5.1.8. За комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия проучванията за безопасност и ефикасност се планират за комбинирания продукт като цяло и се извършват с него.

5.2. **Специфични изисквания за лекарствени продукти за генна терапия**

5.2.1. *Фармакокинетични изследвания при хора*

Фармакокинетичните изследвания при хора съдържат следните аспекти:

а) изследвания на вирусоотделянето с цел информация относно екскрецията на лекарствения продукт за генна терапия;

б) изследвания на биоразпределението;

в) фармакокинетични изследвания на лекарствения продукт и на частите на генната експресия (напр. експресирани протеини или геномни подписи).

5.2.2. *Фармакодинамични изследвания при хора*

При фармакодинамичните изследвания при хора се разглеждат експресията и функцията на секвенцията на нуклеинова киселина след прилагане на лекарствения продукт за генна терапия.

5.2.3. *Проучвания за безопасност*

При проучванията за безопасност се разглеждат следните аспекти:

а) поява на компетентен вектор за репликацията;

б) поява на нови щамове;

в) пресортиране на съществуващи геномни секвенции;

г) неоплазмена пролиферация вследствие на инсерционна мутагенност.

5.3. **Специфични изисквания за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки**

5.3.1. *Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производството на дефинирана(и) активна(и) биомолекула(и)*

За лекарствените продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производството на дефинирана(и) активна(и) биомолекула(и), се представя фармакокинетичният профил (по-специално разпределението, продължителността и количеството на експресия) на тези молекули, ако това е възможно.

5.3.2. *Биоразпределение, персистенция и дългосрочно прикрепване на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки*

По време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението, персистенцията и дългосрочното прикрепване на компонентите на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки.

5.3.3. *Проучвания за безопасност*

При проучванията за безопасност се разглеждат следните аспекти:

а) разпределение и прикрепване след прилагане;

б) ектопично прикрепване;

в) онкогенна трансформация и достоверност на клетъчните/тъканните линии.

5.4. **Специфични изисквания за продуктите, получени чрез тъканно инженерство**

5.4.1. *Фармакокинетични изследвания*

Когато конвенционалните фармакокинетични изследвания не са подходящи за продуктите, получени чрез тъканно инженерство, по време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението, персистенцията и разграждането на компонентите на получения чрез тъканно инженерство продукт.

5.4.2. *Фармакодинамични изследвания*

Фармакодинамичните изследвания се разработват и адаптират според спецификата на продуктите, получени чрез тъканно инженерство. Представят се доказателства за „доказване на концепцията“ и кинетиката на продукта за получаване на целевата регенерация, възстановяване или замяна. Вземат се предвид подходящите фармакодинамични маркери, свързани с предвидената(ите) функция(и) и структура.

5.4.3. *Проучвания за безопасност*

Прилага се раздел 5.3.3.

Приложение III

УСЛОВИЯ ЗА КВАЛИФИКАЦИЯ НА КВАЛИФИЦИРАНО ЛИЦЕ

1. Квалифицираното лице трябва да притежава диплома за завършено висше образование в една или повече от следните научни дисциплини: фармация, медицина, ветеринарна медицина, химия, фармацевтична химия и технология, биология.

2. Квалифицираното лице трябва да е придобило практически опит на пълно работно време в продължение на най-малко две години в едно или повече предприятия, които които притежават разрешение за производство, като е придобило достатъчно познания в областта на производството, изпитването, веригите на доставки, добрата производствена практика и системите за качество на фармацевтичните продукти, както и на регулаторните процеси и съдържанието на досието, за да гарантира качеството на лекарствените продукти.

3. Квалифицираното лице трябва да притежава диплома, сертификат или друго удостоверение за професионална квалификация, получено след завършен университетски курс на обучение или курс, признат за равностоен от съответната държава членка, с продължителност от най-малко четири години на теоретично и практическо обучение, по една от следните научни дисциплини: фармация, медицина, ветеринарна медицина, химия, фармацевтична химия и технология, биология.

   Минималната продължителност на университетския курс може да бъде обаче три и половина години, когато курсът е последван от период на теоретично и практическо обучение от поне една година и включва стаж от поне шест месеца в аптека, отворена за граждани, удостоверен с изпит на университетско ниво.

   Когато в държава членка съществуват едновременно два университетски курса или два курса, признати от държавата за равностойни, и ако единият от тях продължава четири години, а другият — три години, тригодишният курс, завършващ с получаване на диплома, сертификат или друго удостоверение за професионална квалификация, получено след завършен университетски курс или признатия му равностоен курс, се счита за отговарящ на условието за продължителност съгласно втора алинея, доколкото дипломите, сертификатите или другите удостоверения за професионална квалификация, получени при завършването на двата курса, са признати за равностойни от въпросната държава.

   Курсът трябва да включва теоретично и практическо обучение, обхващащо най-малко на следните основни предмети:

   а) експериментална физика

   б) обща и неорганична химия

   в) органична химия

   г) аналитична химия

   д) фармацевтична химия, включително анализ на медицински продукти

   е) обща и приложна биохимия (медицинска)

   ж) физиология

   з) микробиология

   и) фармакология

   й) фармацевтични технологии

   к) токсикология

   л) фармакогнозия (изучаване на състава и ефектите на естествените активни вещества от растителен и животински произход).

   Обучението по тези предмети следва да бъде така балансирано, че да позволи на съответното лице да изпълнява задълженията, определени в член 153.

   Доколкото някои дипломи, сертификати или други удостоверения за професионална квалификация, посочени в първа алинея, не отговарят на критериите, установени в настоящия параграф, компетентният орган на държавата членка трябва да осигури съответното лице да предостави удостоверение за адекватни знания по въпросните предмети.

4. Квалифицираното лице трябва да е придобило практически опит в продължение на най-малко две години в едно или повече предприятия или организации с нестопанска цел, които притежават разрешение за производство на лекарствени продукти, в дейности като качествен анализ на лекарствените продукти, количествен анализ на активните вещества и извършване на тестовете и проверките, необходими за гарантиране на качеството на лекарствените продукти.

5. Лице, осъществяващо дейностите на лицето, посочено в член 152, от момента на начало на прилагане на Втора директива 75/319/ЕИО на Съвета ([1]) в държава членка, без да отговаря на разпоредбите на настоящото приложение, има право да продължи да осъществява тези дейности в Съюза.

6. Титулярят на диплома, сертификат или друго удостоверение за професионална квалификация, издадени при завършването на университетски курс — или на курс, признат от съответната държава членка като равностоен — по научна дисциплина, позволяваща му да осъществява дейностите на лицето, посочено в член 48, в съответствие със законодателството на тази държава членка, може — в случай че е започнал курса преди 21 май 1975 г. — да се счита за квалифициран да изпълнява в същата държава членка задълженията на лицето, посочено в член 152, при условие че преди това е осъществявал следните дейности в продължение на най-малко две години преди 21 май 1985 г. след нотифицирането на настоящата директива, в едно или повече предприятия или организации с нестопанска цел, които притежават разрешение за производство: надзор на производството или количествен и качествен анализ на активните вещества, както и извършването на необходимите тестове и проверки под прекия контрол на лицето, посочено в член 152, с цел гарантиране на качеството на лекарствените продукти.

([1]) Втора директива 75/319/ЕИО на Съвета от 20 май 1975 г. относно сближаването на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, свързани с лекарствените продукти (ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 13). Директивата вече не е в сила.

Приложение IV

ДАННИ ВЪРХУ ЕТИКЕТА

Върху външната опаковка или, когато няма външна опакова, върху първичната опаковка на лекарствените продукти се посочват следните данни:

а) наименованието на лекарствения продукт, включително изписано с брайлова азбука, следвано от неговата концентрация и лекарствена форма и ако е целесъобразно, дали е предназначен за кърмачета, деца или възрастни; когато лекарственият продукт съдържа до три активни вещества, се включва международното непатентно наименование (INN)***, освен ако то вече не е част от наименованието на лекарствения продукт,*** или, ако такова не съществува, общоприетото име; **[Изм. 332]**

б) посочване на активните вещества, изразени количествено и качествено за дозова единица или, според формата на прилагане — за даден обем или маса, като се използват общоприетите им имена;

в) лекарствената форма и съдържанието като маса, обем или брой на дозите на лекарствения продукт;

г) списък на помощните вещества, които имат признато действие или ефект и са включени в подробното ръководство, издадено съгласно член 68;

д) начинът на приложение и ако е необходимо, пътят на въвеждане. Предвижда се място за отбелязване на предписаната доза;

е) специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява на място далече от досега и погледа на деца;

ж) специално предупреждение, ако това е необходимо във връзка с лекарствения продукт;

жа) за антимикробни средства — предупреждение, че неправилната употреба и необезопасеното обезвреждане на лекарствения продукт допринасят за антимикробната резистентност; **[Изм. 333]**

з) дата на изтичане на срока на годност, посочена ясно (месец/година);

и) специални предпазни мерки при съхранение, ако има такива;

й) специфични предпазни мерки ~~при изхвърляне~~ ***относно обезвреждане*** на неизползваните лекарствени продукти или ~~отпадъците, получени от лекарствени продукти~~***отпадъчни материали*** от ***тях***, ~~когато е целесъобразно,~~ както и ~~препратка към въведена~~ ***посочване на всякакъв вид*** подходяща ***действаща*** система за събирането им; **[Изм. 334]**

к) името и адресът на притежателя на разрешението за търговия и когато е приложимо, името на представителя, упълномощен от притежателя да го представлява;

л) номерът на разрешението за търговия за целите на пускането на пазара на лекарствения продукт;

м) партидният номер на производителя;

н) при лекарствени продукти, които се отпускат без лекарско предписание — указания за употреба;

о) за лекарствени продукти, различни от радиофармацевтиците, посочени в член 67, параграф 1 — показатели за безопасност, които дават възможност търговците на едро и лицата, притежаващи разрешение или имащи право да доставят лекарствени продукти на населението:

i) да проверяват автентичността на лекарствения продукт, и

ii) да идентифицират отделните опаковки,

— както и средство, позволяващо проверка дали външната опаковка е била подправена.

Приложение V

СЪДЪРЖАНИЕ НА КРАТКАТА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Кратката характеристика на продукта съдържа в реда, посочен по-долу, следната информация:

(1) наименование на лекарствения продукт, следвано от концентрацията и лекарствената форма;

(2) качествен и количествен състав по отношение на активните вещества и на помощните вещества, знанието за които е съществено за правилното прилагане на лекарствения продукт. Използва се общоприетото име или химичното описание;

(3) лекарствена форма;

(4) клинични данни:

а) терапевтични показания;

б) дозировка и начин на приложение при възрастни и когато е необходимо, при деца;

в) противопоказания;

г) специални предупреждения и предпазни мерки при употреба, а в случай на имунни лекарствени продукти — специални предпазни мерки, които да се вземат от лицата, които боравят с такива лекарствени продукти и ги прилагат на пациенти, както и предпазни мерки, които да се предприемат от пациента;

д) взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия;

е) употреба при бременност и кърмене;

ж) въздействие върху способността за шофиране и за работа с машини;

з) нежелани ефекти;

и) предозиране (симптоми, спешни процедури, антидоти);

(5) фармакологични свойства:

а) фармакодинамични свойства;

б) фармакокинетични свойства;

в) неклинични данни за безопасност;

(6) фармацевтични данни:

а) списък на помощните вещества;

б) основни несъвместимости;

в) срок на годност, при необходимост — след разтваряне на лекарствения продукт или след отваряне на първичната опаковка за първи път;

г) специални предпазни мерки при съхранение;

д) естество и съдържание на опаковката;

е) специални ~~предпазни~~ мерки ~~при изхвърляне на използвани~~***за обезвреждане на*** лекарствен продукт или на отпадъчни материали, получени от такъв лекарствен продукт, ~~ако е целесъобразно~~***както и всяка посочена действаща система за събиране***. За антимикробни лекарствени продукти в допълнение към предпазните мерки — предупреждение, че неправилното ~~изхвърляне~~***обезвреждане*** на лекарствения продукт допринася за антимикробната резистентност. **[Изм. 335]**

(7) притежател на разрешението за търговия;

(8) номера на разрешението за търговия;

(9) дата на първото разрешение за търговия или на подновяването на разрешението за търговия;

(10) дата на актуализиране на текста;

(11) за радиофармацевтици — пълни данни за вътрешната радиационна дозиметрия;

(12) за радиофармацевтици — допълнителни подробни инструкции за екстемпорално приготвяне и качествен контрол на такъв препарат и когато е целесъобразно, максималното време на съхранение, през което даден междинен препарат, като елуат или готов за употреба фармацевтичен продукт съответства на спецификациите си.

За разрешения за търговия по членове 9—12 и за последващите промени в тях не е необходимо да се включват частите от кратката характеристика на референтния лекарствен продукт, отнасящи се до показания или дозови форми, които все още са под патентна закрила по времето, когато генеричен или биоподобен лекарствен продукт се пуска на пазара.

Приложение VI

СЪДЪРЖАНИЕ НА ЛИСТОВКАТА

В листовката се съдържа в реда, посочен по-долу, следната информация:

(1) за идентифициране на лекарствения продукт:

а) наименованието на лекарствения продукт, следвано от неговата концентрация и лекарствената форма и ако е целесъобразно, дали е предназначен за кърмачета, деца или възрастни. Включва се и общоприетото име, когато лекарственият продукт съдържа само едно активно вещество и ако наименованието му е свободно избрано име;

б) фармако-терапевтичната група или вида действие, посочени с лесно разбираеми за пациента термини;

(2) терапевтичните показания;

(2а) раздел с ключова информация, отразяващ резултатите от консултациите с пациентски организации, за да се гарантира, че листовката е четлива, ясна и лесна за ползване; **[Изм. 336]**

(3) списък с информацията, необходима преди вземане на лекарствения продукт:

а) противопоказания;

б) подходящи предпазни мерки при употреба;

в) форми на взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие (например с алкохол, тютюн, храни), които може да повлияят на действието на лекарствения продукт;

г) специални предупреждения;

(4) необходимите и обичайни указания за правилна употреба, и по-специално:

а) дозировката;

б) ~~начинът на приложение и~~***метода и,*** ако е необходимо, ~~пътят на въвеждане~~***начина на приемане и, когато е относимо, описание на средството за изперване или подаване, както и относимите отделни етапи на приготвяне и прилагане на лекарството***; **[Изм. 337]**

в) честотата на приложение, като при необходимост се посочва подходящото време, когато лекарственият продукт може или трябва да бъде приложен;

— и по целесъобразност, в зависимост от естеството на лекарствения продукт:

г) продължителността на лечението, когато то трябва да е ограничено;

д) действията, които да се предприемат в случай на предозиране (като напр. симптоми, спешни процедури);

е) начин на действие в случай на пропускате на една или повече дози;

ж) при необходимост указване на риска от ефекти на абстиненция;

з) специфична препоръка за консултация с лекаря или фармацевта, в зависимост от случая, за всякакви пояснения относно употребата на лекарствения продукт;

(5) описание на нежеланите лекарствени реакции, които може да възникнат при обичайна употреба на лекарствения продукт, и ако е необходимо, действията, които трябва да се предприемат в такъв случай;

(6) препращане към следното:

а) датата на изтичане на срока на годност, посочена на етикета, заедно с предупреждение лекарственият продукт да не се използва след тази дата;

б) когато е целесъобразно, специални предпазни мерки при съхранение;

в) ако е необходимо, предупреждение относно определени видими признаци на влошаване на качеството;

г) пълният качествен състав (по отношение на активните вещества и на помощните вещества) и количественият състав по отношение на активните вещества, като се използват общоприетите имена, за всяка форма на представяне на лекарствения продукт;

д) за всяка форма на представяне на лекарствения продукт — лекарствената форма и съдържанието като маса, обем или дозови единици;

е) информация за това къде е налична листовката във формати, достъпни за лица с увреждания;

ж) името и адреса на притежателя на разрешението за търговия и където е приложимо, името на неговите упълномощени представители в държавите членки;

з) името и адреса на производителя;

(7) датата на последната актуализация на листовката;

(8) за антимикробни средства — предупреждение, че неправилната употреба и изхвърлянето на лекарствения продукт допринасят за антимикробната резистентност.

В списъка, посочен в точка 3:

а) се взема предвид конкретното състояние на определени категории потребители (деца, бременни или кърмещи жени, хора в напреднала възраст, лица със специфични патологични състояния и лица с увреждания);

б) се посочва, ако е целесъобразно, възможното въздействие върху способността за шофиране или за работа с машини;

в) се изброяват помощните вещества, знанието за които е важно за безопасната и ефективната употреба на лекарствения продукт и които са включени в подробното ръководство, посочено в член 77.

Листовката може също така да съдържа информация относно значението на спазването на терапевтичните насоки и наличната подкрепа за спазване в съответната държава членка. **[Изм. 338]**

Приложение VII

ОБЛАСТИ ЗА АДАПТИРАНИТЕ РАМКИ, ПОСОЧЕНИ В ЧЛЕН 28

Лекарствени продукти, съдържащи бактериофаги, в случаите, когато лекарственият продукт има променлив състав в зависимост от специфичния клиничен контекст

Приложение VIII

ТАБЛИЦА НА СЪОТВЕТСТВИЕТО

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 2, параграф 1		Член 1, параграфи 1 и 2
Член 2, параграф 2		Член 1, параграф 4
Член 2, параграф 3		Член 1, параграф 3, и член 142, параграф 1, второ изречение
Член 3, параграфи 1, 2 и 3		Член 1, параграф 5, букви а), б) и в)
Член 3, параграф 7		Член 2, параграфи 1 и 2
Член 4, параграф 4		Член 1, параграф 10, буква а)
Член 110		Член 1, параграф 7
Член 4, параграф 3		Член 1, параграф 9
Член 4, параграф 5		Член 1, параграф 8
Член 5, параграф 1		Член 3, параграф 1
Член 5, параграф 2		Член 3, параграф 2
Член 5, параграф 3		Член 3, параграф 3
Член 5, параграф 4		Член 3, параграф 4
Член 6, параграф 1		Член 5
Член 6, параграф 2		Член 16, параграф 1
Член 7		Член 16, параграф 2
Член 6, параграф 1		Член 5, параграф 1
Член 8, параграф 3		Член 6, параграф 2 и приложение I
Член 8, параграф 3, втора и трета алинея		Член 6, параграфи 3 и 4
	Член 7 и член 8	Член 6, параграф 5
	Член 9	Член 6, параграф 6
Член 12		Член 7
Член 10, параграф 1, първа алинея		Член 9, параграф 1
Член 10, параграф 2, буква б), трето изречение		Член 9, параграф 3, втора алинея
Член 10, параграф 3, първа алинея		Член 9, параграф 3
Член 10, параграф 2, буква б), второ изречение		Член 9, параграф 4
Член 10, параграф 3		Член 10
Член 10, параграф 4		Член 11
Член 10а		Член 13
Член 10в		Член 14
Член 17, параграф 1, първа алинея		Член 30
Член 17, параграф 1, втора алинея		Член 33, параграфи 1 и 2, член 35
Член 17, параграф 2		Член 33, параграф 3
Член 18		Член 33, параграф 4

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 19, параграф 1		Член 29, параграф 1, букви а), б) и в)
	Член 23, параграф 1	Член 48, параграфи 1 и 2
	Член 23, параграф 2, първа алинея, уводното изречение и букви а) и б)	Член 48, параграф 3
	Член 23, параграф 2, втора алинея	Член 48, параграф 4
	Член 23, параграф 3, втора алинея	Член 48, параграф 5
	Член 24	Член 48, параграф 6
	Член 28, параграф 1, втора алинея	Член 49, параграф 1
	Член 28, параграф 2	Член 49, параграф 2
	Член 28, параграф 3, първо изречение	Член 49, параграф 3
	Член 29, трета алинея	Член 49, параграф 4
Член 20, първа алинея		Член 8
Член 21		Член 43
Член 21а, първа алинея		Член 44, параграф 1, букви а)—е)
Член 21а, втора алинея		Член 44, параграф 2
Член 22		Член 45, параграфи 1 и 2
Член 26, параграф 1		Член 47, параграф 1, букви а), б) и в)
Член 26, параграфи 2 и 3		Член 47, параграфи 2 и 3
Член 6, параграф 1а		Член 56, параграф 1
Член 23а, първа алинея		Член 56, параграф 2
Член 8, параграф 2		Член 56, параграф 6
Член 23а, трета алинея		Член 56, параграф 9
Член 25		Член 61
Член 70		Член 50
Член 71, параграф 1		Член 51, параграф 1, букви а)—г)
Член 71, параграф 2		Член 51, параграф 3
Член 71, параграф 3		Член 51, параграф 4
Член 71, параграфи 4 и 5		Член 51, параграфи 5 и 6
Член 72		Член 52
Член 73		Член 53
Член 74		Член 54
Член 74а		Член 55
Член 11, първа алинея, уводно изречение		Член 62, параграф 1
Член 11, втора алинея		Член 62, параграф 2
Член 11, четвърта алинея		Член 62, параграф 3
Член 58		Член 63, параграф 1
Член 63, параграф 2, първа алинея, първо изречение		Член 63, параграф 2

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 58		Член 63, параграф 4
Член 59, параграф 1, първа алинея, уводно изречение		Член 64, параграф 1
Член 59, параграф 1, трета алинея		Член 64, параграф 2
Член 59, параграф 3		Член 64, параграф 3
Член 54, уводно изречение		Член 65, параграф 1
Член 54а		Член 67
Член 66		Член 68, параграфи 1, 2 и 3
Член 67		Член 68, параграф 4
Член 56		Член 70
Член 56а		Член 71
Член 57		Член 72
Член 62		Член 73
Член 63, параграф 1, първа и втора алинея		Член 74, параграфи 1 и 2
Член 63, параграф 2, първа алинея, второ изречение		Член 74, параграф 3
Член 63, параграф 3, второ изречение		Член 74, параграф 4
Член 63, параграф 3, първо изречение		Член 75, уводното изречение и букви а) и б)
Член 61		Член 76
Член 60		Член 78
Член 64		Член 79
Член 65		Член 77
Член 10, параграф 5		Член 81, параграф 2, буква г)
Член 10, параграф 6		Член 85
Член 27		Член 37
Член 28, параграф 1		Член 34, параграфи 1 и 2, член 36, параграфи 1 и 2
Член 28, параграф 2		Член 36, параграфи 5 и 6
Член 28, параграф 3		Член 34, параграф 5
Член 28, параграфи 4 и 5		Член 34, параграфи 6 и 7, член 36, параграфи 6 и 8
Член 29, параграфи 1, 2 и 3		Член 38, параграфи 1, 2 и 3
Член 29, параграф 4, първо изречение		Член 38, параграф 4
Член 29, параграф 6		Член 38, параграф 5
Член 30, параграф 1		Член 39
Член 30, параграф 2		Член 40
Член 32, параграфи 1, 2 и 3		Член 41, параграфи 1, 2 и 3
Член 32, параграф 4, първа алинея, уводното изречение и букви а)—г)		Член 41, параграф 4, първа алинея, уводното изречение и букви а)—г)

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 32, параграф 4, втора и трета алинея		Член 41, параграф 4, втора и трета алинея
Член 32, параграф 5		Член 41, параграф 5
Член 33		Член 42
Член 81, трета алинея		Член 56, параграф 3, втора алинея
	Член 33	Член 59
	Член 35	Член 60
Член 34		Член 42
	Член 36, параграф 1	Член 86, параграф 1
	Член 36, параграф 2	Член 86, параграф 2
	Член 36, параграф 3	Член 86, параграф 3
	Член 36, параграф 5	Член 86, параграф 4
Член 22а, първа алинея, уводното изречение и букви а) и б)		Член 87, параграф 1, първа алинея, уводното изречение и букви а) и б)
Член 22а, втора алинея		Член 87, параграф 1, втора алинея
Член 22а, параграфи 2 и 3		Член 87, параграфи 2 и 3
Член 22б		Член 88
Член 22в		Член 89
Член 23, параграфи 1, 2 и 3		Член 90, параграфи 1, 2 и 3
Член 23, параграф 4, първа алинея		Член 90, параграф 4, първо изречение
Член 23, параграф 4, втора алинея		Член 90, параграф 5
Член 23б, параграф 1		Член 92, параграф 2
Член 23б, параграф 2		Член 92, параграф 3, първо и второ изречение
Член 23б, параграф 2а		Член 92, параграф 4, уводното изречение и букви а) и б)
Член 35		Член 93
	Член 45, параграф 1	Член 94, параграф 1
	Член 46, параграф 3	Член 94, параграф 3
	Член 46, параграф 4	Член 94, параграф 4
	Член 46, параграф 5	Член 94, параграф 5
Член 31, параграф 1, първа алинея		Член 95, параграф 1, първа алинея, първо изречение
		Член 95, параграф 1, първа алинея, второ изречение
Член 31, параграф 1, втора и пета алинея		Член 95, параграф 1, втора и пета алинея
Член 31, параграфи 2, 3 и 4		Член 95, параграфи 2, 3 и 4
Член 101		Член 96
Член 102, първа алинея, букви а)—д)		Член 97, параграф 1

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 102, втора алинея		Член 97, параграф 2
Член 103		Член 98
Член 104, параграфи 1 и 2		Член 99, параграфи 1, 2 и 3
Член 104, параграф 3, първа алинея		Член 99, параграф 4
Член 104, параграф 3, втора алинея		Член 99, параграф 5
Член 104, параграф 4		Член 99, параграф 6
Член 104а		Член 100
Член 105		Член 101
Член 106		Член 102, параграф 1, уводното изречение и букви а)—в) и д)
Член 107л		Член 103
Член 106а		Член 104
Член 107		Член 105, параграфи 1—5
Член 107а, параграф 1, първа алинея, първо изречение		Член 106, параграф 1, първа алинея, първо изречение
Член 107а, параграф 1, първа алинея, второ изречение		Член 106, параграф 1, първа алинея, трето изречение
Член 107а, параграф 1, втора алинея		Член 106, параграф 1, втора алинея
Член 107а, параграфи 2—6		Член 106, параграфи 2—6
Член 107б, параграф 1, първа алинея		Член 107, параграф 1, първа алинея
Член 107б, параграф 1, втора и трета алинея		Член 107, параграф 2
Член 107б, параграфи 2 и 3		Член 107, параграфи 3 и 4
Член 107в		Член 108
Член 107г		Член 109
Член 107д		Член 110
Член 107е		Член 111
Член 107ж		Член 112
Член 107з		Член 113
Член 107и		Член 114
Член 107й		Член 115
Член 107к		Член 116
Член 107м		Член 117
Член 107н		Член 118
Член 107о		Член 119
Член 107п		Член 120
Член 107р		Член 121
Член 108		Член 122
Член 108а		Член 123
Член 108б		Член 124

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 13		Член 125
Член 14		Член 126
Член 15		Член 127
Член 39		Член 128
Член 68		Член 129
Член 69		Член 130
Член 100		Член 131
Член 124		Член 132
Член 16, параграфи 1 и 2		Член 133
Член 16, параграф 3, членове 53, 85 и 119		Член 133, параграф 3
Член 16а		Член 134
Член 16б		Член 135
Член 16в		Член 136
Член 16г		Член 137
Член 16д		Член 138
Член 16е		Член 139
Член 16ж		Член 140
Член 16з, параграф 1		Член 141, параграф 1
Член 16з, параграф 2		Член 141, параграф 2, първа и втора алинея
Член 16з, параграф 2, пета алинея		Член 141, параграф 2, трета алинея
Член 16з, параграфи 3 и 4		Член 141, параграфи 3 и 4
Член 40, параграф 1		Член 142, параграф 1
Член 40, параграф 2, първа алинея		Член 142, параграф 2
Член 40, параграф 2, втора алинея		Член 142, параграф 3, уводното изречение и буква а)
Член 40, параграф 3		Член 142, параграф 4
Член 40, параграф 4		Член 142, параграф 5
Член 41, първа алинея		Член 143, параграф 1, уводното изречение и букви а), б) и в)
Член 41, втора алинея		Член 143, параграф 2
Член 42		Член 144, параграф 1, първа алинея, член 144, параграфи 2 и 3
Член 43		Член 144, параграф 1, втора алинея
Член 44		Член 145
Член 45		Член 146
Член 46		Член 147, параграфи 1 и 2
Член 47а		Член 149
Член 52б, параграф 1		Член 150, параграф 1
Член 118б		Член 150, параграф 2

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 52б, параграф 2		Член 150, параграф 3
Член 48, параграфи 1 и 2		Член 151, параграфи 1 и 2
Член 49, параграф 1		Член 152, параграф 1
Член 51		Член 153, параграфи 1, 2 и 3
Член 52		Член 154
Член 52 а		Член 157
Член 47, първа—четвърта алинея		Член 160
Член 47, пета алинея		Член 161
Член 127		Член 155
Член 46а		Член 156
Член 52 а		Член 157
Член 46б, параграфи 1, 2 и 3		Член 158, параграфи 1, 2 и 3
Член 46б, параграф 4		Член 158, параграф 4
Член 111б		Член 159
Член 76		Член 162
Член 77		Член 163
Член 78		Член 165, параграф 1, второ изречение
Член 79		Член 164
Член 80		Член 166, параграфи 1—4
Член 81		Член 167
Член 82		Член 168
Член 83		Член 169
Член 85а		Член 170
Член 85б, параграф 1		Член 171, параграф 1
Член 85б, параграф 2, първа и трета алинея		Член 171, параграф 2
Член 85б, параграфи 3 и 4		Член 171, параграфи 3 и 4
Член 85в, параграфи 1 и 2		Член 172, параграфи 1 и 2
Член 85в, параграф 6		Член 172, параграф 3
Член 85в, параграф 3		Член 173, параграфи 1 и 2
Член 85в, параграф 4		Член 174, параграф 1
Член 85в, параграф 5		Член 174, параграф 2
Член 85г		Член 174, параграф 3
Член 86		Член 175
Член 87		Член 176, параграфи 1, 2 и 3
Член 88		Член 177
Член 89		Член 178
Член 90		Член 179
Член 91		Член 180

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 92		Член 181
Член 93		Член 182
Член 94		Член 183
Член 95		Член 184
Член 96, параграф 1		Член 185, параграф 1
Член 96, параграф 2		Член 185, параграф 3
Член 97		Член 186
Член 98		Член 187
Член 111, параграф 1		Член 188, параграфи 1, 2 и 6
Член 111, параграф 1а		Член 188, параграф 3, буква а)
Член 111, параграф 1б, първа алинея		Член 188, параграф 3, буква б)
Член 111, параграф 1б, втора алинея, букви а) и б)		Член 188, параграф 5, букви б), г) и е)
Член 111, параграф 1в		Член 188, параграф 6
Член 111, параграф 1г		Член 188, параграф 5, буква ж)
Член 111, параграф 1ж		Член 188, параграф 7
Член 111, параграф 1з		Член 188, параграф 8
Член 111, параграф 3, първа алинея		Член 188, параграф 9
Член 111, параграф 3, втора алинея		Член 188, параграф 10
Член 111, параграф 3, трета алинея		Член 188, параграф 11
Член 111, параграф 4		Член 188, параграф 12
Член 111, параграф 5, първа алинея		Член 188, параграф 13
Член 111, параграф 6		Член 188, параграф 15
Член 111, параграф 7		Член 188, параграф 16
Член 111, параграф 8		Член 188, параграф 17
Член 111а, първа алинея		Член 190, параграф 1
Член 111а, втора алинея		Член 190, параграф 2
Член 112		Член 191
Член 113		Член 192
Член 114		Член 193
Член 115		Член 194
Член 116, първа алинея		Член 195, параграф 1
Член 116, втора и трета алинея		Член 195, параграфи 3 и 4
Член 118, параграф 1		Член 195, параграф 5
Член 117, параграф 1		Член 196, параграф 1, уводното изречение и букви а)—д)
Член 117, параграфи 2 и 3		Член 196, параграфи 2 и 3
Член 117а, параграфи 1—3		Член 197
Член 118, параграф 2		Член 198

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 126		Член 199
Член 118а		Член 206
Член 118, буква в)		Член 201, параграф 2
Член 122		Член 202
Член 123		Член 203
Член 125		Член 204
Член 126а, параграфи 1—4		Член 205
Член 126б		Член 208
Член 127б		Член 207
Член 5а		Член 209, параграф 1
Член 8, параграф 2а и параграф 2б, първа алинея		Член 209, параграф 2, първа алинея
Член 8, параграф 2б, втора алинея		Член 209, параграф 2, втора алинея
Член 18а, параграфи 1 и 2		Член 209, параграфи 3 и 4
Член 20, втора алинея		Член 209, параграф 5
Член 40, параграф 1а, първа алинея		Член 209, параграф 6
Член 40, параграф 3а		Член 209, параграф 7
Член 48, параграф 3		Член 209, параграф 8
Член 104, параграф 3, трета алинея		Член 209, параграф 9
Член 127г, параграф 1		Член 209, параграф 10
Член 111в		Член 210
Член 8, параграф 2б		Член 211, параграф 1
Член 20, втора алинея		Член 211, параграф 2
Член 40, параграф 1а		Член 211, параграф 3
Член 40, параграф 3а		Член 211, параграф 4
Член 126в		Член 211, параграф 5
Член 127г		Член 211, параграф 9
Член 127в		Член 212
Член 120		Член 213
Член 121, параграф 1		Член 214, параграф 1
Член 121, параграф 2, първа алинея		Член 214, параграф 2
Член 121, параграф 3, първа алинея		Член 214, параграф 3
Член 121, параграф 4		Член 214, параграф 4
Член 121а		Член 215
Член 8, параграф 3, букви а)—в)		Приложение I, точки 1, 2 и 3
Член 8, параграф 3, букви г)—и)		Приложение I, точки 6—12
Член 8, параграф 3, букви иа)—м)		Приложение I, точки 14—20
Член 9		Приложение I, точка 22
Приложение I		Приложение II
Член 49, параграф 2		Приложение IV, точка 1

Директива 2001/83/ЕО	Регламент (ЕО) № 1901/2006	Настоящата директива
Член 49, параграф 2		Приложение IV, точка 4
Член 49, параграф 3, първа алинея		Приложение IV, точка 5
Член 50, параграф 1		Приложение IV, точка 6
Член 50, параграф 2, първа алинея		Приложение IV, точка 7
Член 54		Член 65; Приложение V
Член 11		Приложение VI
Член 59		Приложение VII, точки 1—7