**P9_TA(2024)0220**

# Codul Uniunii cu privire la medicamentele de uz uman

**Rezoluția legislativă a Parlamentului European din 10 aprilie 2024 referitoare la propunerea de directivă a Parlamentului European și a Consiliului de instituire a unui cod al Uniunii cu privire la medicamentele de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/83/CE și a Directivei 2009/35/CE (COM(2023)0192 – C9-0143/2023 – 2023/0132(COD))**

**(Procedura legislativă ordinară: prima lectură)**

(C/2025/1328)

*Parlamentul European,*

— având în vedere propunerea Comisiei prezentată Parlamentului European și Consiliului (COM(2023)0192),

— având în vedere articolul 294 alineatul (2), articolul 114 alineatul (1) și articolul 168 alineatul (4) litera (c) din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, în temeiul cărora propunerea a fost prezentată de către Comisie (C9-0143/2023),

— având în vedere articolul 294 alineatul (3) din Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene,

— având în vedere avizul Comitetului Economic și Social European din 25 octombrie 2023 ([1]),

— după consultarea Comitetului Regiunilor,

— având în vedere articolul 59 din Regulamentul său de procedură,

— având în vedere avizul Comisiei pentru industrie, cercetare și energie,

— având în vedere scrisoarea Comisiei pentru afaceri juridice,

— având în vedere raportul Comisiei pentru mediu, sănătate publică și siguranță alimentară (A9-0140/2024),

1. adoptă poziția sa în primă lectură prezentată în continuare;

2. solicită Comisiei să îl sesizeze din nou în cazul în care își înlocuiește, își modifică în mod substanțial sau intenționează să-și modifice în mod substanțial propunerea;

3. încredințează Președintei sarcina de a transmite Consiliului și Comisiei, precum și parlamentelor naționale poziția Parlamentului.

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

**P9_TC1-COD(2023)0132**

**Poziția Parlamentului European adoptată în primă lectură la 10 aprilie 2024 în vederea adoptării Directivei (UE) 2024/... a Parlamentului European și a Consiliului de instituire a unui cod al Uniunii cu privire la medicamentele de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/83/CE și a Directivei 2009/35/CE**

**(Text cu relevanță pentru SEE)**

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul privind funcționarea Uniunii Europene, în special articolul 114 alineatul (1) și articolul 168 alineatul (4) litera (c),

având în vedere propunerea Comisiei Europene,

după transmiterea proiectului de act legislativ către parlamentele naționale,

având în vedere avizul Comitetului Economic și Social European,

având în vedere avizul Comitetului Regiunilor,

hotărând în conformitate cu procedura legislativă ordinară,

întrucât:

1. Legislația farmaceutică generală a Uniunii a fost instituită în 1965 cu dublul obiectiv de a proteja sănătatea publică și de a armoniza piața internă a medicamentelor. Aceasta s-a dezvoltat considerabil de atunci, însă obiectivele generale aferente au stat la baza tuturor revizuirilor ulterioare. Legislația reglementează acordarea autorizațiilor de introducere pe piață pentru toate medicamentele de uz uman prin definirea condițiilor și a procedurilor de intrare și de menținere pe piață. Un principiu fundamental este că autorizația de introducere pe piață se acordă numai pentru medicamentele cu un raport beneficiu-risc pozitiv, după evaluarea calității, siguranței și eficacității acestora.

2. Cea mai recentă revizuire cuprinzătoare a avut loc între 2001 și 2004, în timp ce revizuirile specifice privind monitorizarea post-autorizare (farmacovigilență) și medicamentele falsificate au fost adoptate ulterior. În cei aproape 20 de ani de la ultima revizuire cuprinzătoare, sectorul farmaceutic s-a schimbat și a devenit mai globalizat, atât în ceea ce privește dezvoltarea, cât și fabricarea. În plus, știința și tehnologia au evoluat într-un ritm rapid. Cu toate acestea, există în continuare nevoi medicale nesatisfăcute, și anume boli fără tratamente sau doar cu tratamente sub nivelul optim ***sau foarte împovărătoare sau cu tratamente care vizează doar subpopulații afectate de o boală***. În plus, este posibil ca unii pacienți să nu beneficieze de inovare, deoarece este posibil ca medicamentele să nu fie accesibile din punct de vedere financiar sau să nu fie introduse pe piață în statul membru în cauză. De asemenea, există o mai mare conștientizare a impactului medicamentelor asupra mediului. Mai recent, pandemia de COVID-19 a supus acest cadru unui test de rezistență. **[AM 1]**

***(2a) Prezenta directivă ar trebui să contribuie la punerea în aplicare a abordării „O singură sănătate", subliniind interdependența bine stabilită dintre sănătatea umană, animală și a ecosistemelor și nevoia de a ține seama de toate cele trei dimensiuni atunci când se combat amenințările la adresa sănătății publice. Stresul ambiental și degradarea mediului, inclusiv pierderea biodiversității, contribuie la transmiterea bolilor între oameni și animale și a poverii asociate acestora. În plus, poluarea cu principii active afectează calitatea apelor și a ecosistemelor, generând riscuri pentru sănătatea publică la nivel mondial.*** **[AM 2]**

3. Prezenta revizuire face parte din punerea în aplicare a strategiei farmaceutice pentru Europa și vizează promovarea inovării, în special în ceea ce privește nevoile medicale nesatisfăcute, reducând în același timp sarcina de reglementare și impactul medicamentelor asupra mediului; ***crearea unui mediu atractiv pentru cercetare, dezvoltare și fabricarea de medicamente în Uniune;*** asigurarea accesului pacienților la medicamente inovatoare și consacrate***, inclusiv a unor prețuri accesibile***, acordând o atenție deosebită îmbunătățirii securității aprovizionării și abordării riscurilor de deficite, ținând seama de provocările cu care se confruntă piețele mai mici ale Uniunii și crearea unui sistem echilibrat și competitiv care să mențină medicamentele accesibile financiar pentru sistemele de sănătate ***și pacienți***, recompensând în același timp inovarea. **[AM 3]**

***(3a) În paralel cu prezenta revizuire, Uniunea ar trebui să consolideze ecosistemul farmaceutic european, pentru a accelera cercetarea și dezvoltarea de noi medicamente și pentru a sprijini inovarea prin crearea unor parteneriate public-privat și prin deschiderea mai multor spitale universitare, centre de excelență și bioclustere.*** **[AM 4]**

***(3b) O serie de programe ale Uniunii pot fi utilizate pentru a finanța proiecte de cercetare farmaceutică, de exemplu Orizont Europa, InvestEU, „UE pentru sănătate", politica de coeziune și programul Europa digitală. Uniunea ar trebui, de asemenea, să acorde prioritate, în cadrul agendei sale de cercetare, participării la colaborarea dintre țări, astfel încât cercetarea transnațională să poată răspunde nevoilor în materie de sănătate publică.*** **[AM 5]**

4. Prezenta revizuire se axează pe dispozițiile relevante pentru atingerea obiectivelor sale specifice; prin urmare, acoperă toate dispozițiile, cu excepția dispozițiilor privind medicamentele falsificate, ~~medicamentele~~***produsele*** homeopate și medicamentele tradiționale din plante. Cu toate acestea, din motive de claritate, este necesar să se înlocuiască Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([1]) cu o nouă directivă. Dispozițiile privind medicamentele falsificate, ~~medicamentele~~***produsele*** homeopate și medicamentele tradiționale din plante sunt, prin urmare, menținute în prezenta directivă fără a le schimba substanța în comparație cu armonizările anterioare. Cu toate acestea, având în vedere schimbările în guvernanța agenției, Comitetul pentru plante este înlocuit de un grup de lucru. **[AM 6]**

5. Obiectivul esențial al normelor care reglementează autorizarea, fabricarea, supravegherea, distribuția și utilizarea medicamentelor trebuie să fie protejarea sănătății publice. Astfel de norme ar trebui, de asemenea, să asigure libera circulație a medicamentelor și eliminarea obstacolelor din calea comerțului cu medicamente pentru toți pacienții din Uniune.

6. Cadrul de reglementare pentru ~~utilizarea medicamentelor~~***medicamentele de uz uman*** ar trebui, de asemenea, să țină seama de nevoile întreprinderilor din sectorul farmaceutic și din comerțul cu medicamente în cadrul Uniunii, fără a pune în pericol calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor. **[AM 7]**

7. UE și toate statele sale membre, în calitate de părți la Convenția Națiunilor Unite privind drepturile persoanelor cu handicap, au obligația de a respecta dispozițiile acesteia în limitele competențelor lor. Aceasta include dreptul de acces la informații, astfel cum este prevăzut la articolul 21, și dreptul de a se bucura de cea mai bună stare de sănătate, fără discriminare pe criterii de dizabilitate, astfel cum se prevede la articolul 25.

8. Prezenta revizuire menține nivelul de armonizare atins. Acolo unde este necesar și oportun, aceasta reduce și mai mult disparitățile rămase, stabilind norme privind supravegherea și controlul medicamentelor, precum și drepturile și obligațiile care revin autorităților competente din statele membre în vederea asigurării conformității cu cerințele legale. Având în vedere experiența dobândită în ceea ce privește aplicarea legislației farmaceutice a Uniunii și evaluarea funcționării acesteia, cadrul de reglementare trebuie să fie adaptat la progresul științific și tehnologic, la condițiile actuale de piață și la realitatea economică din Uniune. Evoluțiile științifice și tehnologice determină inovarea și dezvoltarea de medicamente, inclusiv în domenii terapeutice în care există încă nevoi medicale nesatisfăcute. Pentru a valorifica aceste evoluții, cadrul farmaceutic al Uniunii ar trebui adaptat pentru a răspunde evoluțiilor științifice, cum ar fi genomica, pentru a permite medicamente de vârf, de exemplu medicamente personalizate***, tratamente noi*** și transformarea tehnologică, cum ar fi analiza datelor, instrumentele digitale și utilizarea inteligenței artificiale. Aceste adaptări contribuie, de asemenea, la competitivitatea industriei farmaceutice din Uniune. **[AM 8]**

***(8a) Prezenta directivă ar trebui să vizeze consolidarea autonomiei strategice deschise a Uniunii în ceea ce privește obiectivele sale în materie de sănătate publică. Creșterea numărului trialurilor clinice desfășurate în UE și a producției locale de principii active ar consolida un ecosistem sanitar european mai rezilient și mai sustenabil.*** **[AM 9]**

9. Medicamentele pentru boli rare și pentru copii ar trebui să se supună acelorași condiții ca orice alt medicament în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea acestora, de exemplu în ceea ce privește procedurile de autorizare a punerii pe piață, cerințele de calitate și privind farmacovigilența. Cu toate acestea, li se aplică, de asemenea, cerințe specifice, având în vedere caracteristicile lor unice. Astfel de cerințe, care sunt definite în prezent în legislații separate, ar trebui integrate în cadrul juridic general în domeniul farmaceutic, pentru a asigura claritatea și coerența tuturor măsurilor aplicabile acestor medicamente. În plus, întrucât unele medicamente autorizate pentru utilizare la

([1]) Directiva 2001/83/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman (JO L 311, 28.11.2001, p. 67).

copii sunt autorizate de statele membre, ar trebui integrate dispoziții specifice în prezenta directivă. ***Ar trebui să se depună eforturi pentru a aborda problemele întâmpinate în legătură cu medicamentele pentru copii, cum ar fi imposibilitatea de a finaliza în timp util studiile clinice pediatrice și de a obține datele necesare pentru autorizația de introducere pe piață, ceea ce conduce la întârzieri semnificative în aprobarea medicamentelor pentru copii față de cele pentru adulți.*** **[AM 10]**

10. Sistemul unei directive și al unui regulament pentru legislația farmaceutică generală ar trebui menținut pentru a se evita fragmentarea legislației naționale privind medicamentele de uz uman, având în vedere că legislația se bazează pe un sistem de autorizații de introducere pe piață ale statelor membre naționale și ale Uniunii. Autorizațiile naționale de introducere pe piață ale statelor membre sunt acordate și gestionate pe baza legislației naționale de punere în aplicare a legislației farmaceutice a Uniunii. Evaluarea legislației farmaceutice generale nu a demonstrat că alegerea instrumentului juridic a cauzat probleme specifice sau a creat o pierdere a armonizării. În plus, o opinie a platformei REFIT ([2]) din 2019 a arătat că nu există sprijin în rândul statelor membre pentru a transforma Directiva 2001/83/CE într-un regulament.

11. Directiva ar trebui să funcționeze în sinergie cu regulamentul pentru a permite inovarea și pentru a promova competitivitatea industriei farmaceutice a Uniunii, în special a IMM-urilor. În acest sens, se propune un sistem echilibrat de stimulente care recompensează inovarea, în special în domeniile în care nevoile medicale nu sunt satisfăcute ~~și~~***,*** inovarea care ajunge la pacienți și îmbunătățește accesul în întreaga ***Uniune și inovarea care decurge din dezvoltarea în*** Uniune. Pentru ca sistemul de reglementare să devină mai eficient și mai favorabil inovării, directiva vizează, de asemenea, reducerea sarcinii administrative și simplificarea procedurilor pentru întreprinderi. **[AM 11]**

***(11a) Prezenta directivă ar trebui să fie coerentă cu obiectivele Uniunii în ceea ce privește promovarea cercetării, a inovării, a digitalizării, a comerțului, a dezvoltării internaționale și a competitivității industriale.*** **[AM 12]**

12. Definițiile și domeniul de aplicare al Directivei 2001/83/CE ar trebui clarificate pentru a se atinge standarde ridicate în ceea ce privește calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor și pentru a se aborda eventualele lacune în materie de reglementare, fără a se modifica domeniul de aplicare general ***și fără a afecta competențele naționale în această privință***, ca urmare a evoluțiilor științifice și tehnologice, de exemplu produse cu volum redus, produse „la patul pacientului" sau medicamente personalizate care nu implică un proces de fabricație industrială. **[AM 13]**

13. Pentru a evita duplicarea cerințelor pentru medicamente din prezenta directivă și din regulament, standardele generale privind calitatea, siguranța ~~și~~***,*** eficacitatea ***și riscul de mediu ale*** medicamentelor prevăzute în prezenta directivă se aplică medicamentelor care fac obiectul unei autorizații naționale de introducere pe piață, precum și medicamentelor care fac obiectul unei autorizații centralizate de introducere pe piață. Prin urmare, cerințele privind o cerere de medicament sunt valabile pentru ambele, la fel și normele privind regimul prescripției, informațiile referitoare la produs, protecția normativă, iar normele privind fabricarea, furnizarea, publicitatea, supravegherea și alte cerințe naționale, se aplică medicamentelor care fac obiectul autorizației centralizate de introducere pe piață. **[AM 14]**

14. Pentru a stabili dacă un produs se încadrează în definiția medicamentului, trebuie să se ia în considerare de la caz la caz factorii prevăzuți în prezenta directivă, cum ar fi prezentarea produsului sau proprietățile farmacologice, imunologice sau metabolice ale produsului.

15. Pentru a ține seama atât de apariția unor terapii noi, cât și de numărul tot mai mare de așa-numite produse „la limita" dintre sectorul medicamentelor și alte sectoare, ar trebui modificate anumite definiții și derogări, astfel încât să se evite orice îndoială cu privire la legislația aplicabilă***. În cazurile în care încă nu este clar statutul de reglementare al unui produs, autoritățile competente sau agenția și organismele consultative relevante responsabile de alte cadre de reglementare, și anume dispozitivele medicale și substanțele de origine umană, ar trebui să organizeze consultări. În astfel de cazuri, ar trebui consultat compendiul menționat în Regulamentul (UE) 2024/1938 al Parlamentului European și al Consiliului*** ([3])***, atunci când este relevant. Dacă după consultarea compendiului persistă încă îndoieli cu privire la statutul de reglementare, organismele relevante ar trebui să se consulte mai departe pentru a determina statutul de reglementare. Comisia și statele membre ar***

([2]) The EU's efforts to simplify legislation – 2019 Annual Burden survey (Eforturile UE de simplificare a legislației - Anchetă anuală privind sarcina de reglementare din 2019), https://commission.europa.eu/system/files/2020-08/annual_burden_survey_2019_4_digital.pdf.

([3]) ***Regulamentul (UE) 2024/1938 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 iunie 2024 privind standardele de calitate și siguranță pentru substanțele de origine umană destinate utilizării la om și de abrogare a Directivelor 2002/98/CE și 2004/23/CE (JO L, 2024/1938, 17.7.2024, ELI:http://data.europa.eu/eli/reg/2024/1938/oj ).***

***trebui să faciliteze cooperarea dintre agenție, autoritățile naționale competente și organismele consultative instituite prin alte acte legislative ale Uniunii. Avizele și recomandările agenției și ale organismelor consultative relevante cu privire la statutul de reglementare al produsului ar trebui să fie puse la dispoziția publicului după desfășurarea consultărilor***. Având același obiectiv de a clarifica situațiile în care un produs se încadrează pe deplin în definiția unui medicament și corespunde, de asemenea, definiției altor produse reglementate, se aplică normele pentru medicamente din prezenta directivă. În plus, pentru a asigura claritatea normelor aplicabile, este, de asemenea, oportun să se îmbunătățească coerența terminologiei din legislația farmaceutică și să se indice în mod clar produsele excluse din domeniul de aplicare al prezentei directive. **[AM 15]**

16. Noua definiție a unei substanțe de origine umană (SOHO) din [Regulamentul SoHO] vizează orice substanță recoltată din corpul uman în orice mod, indiferent dacă conține celule sau nu și indiferent dacă corespunde sau nu definiției „sângelui", a „țesutului" sau a „celulei", de exemplu laptele mamar uman, microbiota intestinală și orice altă SoHO care ar putea fi aplicată oamenilor în viitor. Astfel de substanțe de origine umană, altele decât țesuturile și celulele, pot deveni medicamente derivate din SoHO, altele decât medicamentele pentru terapie avansată, atunci când SoHO face obiectul unui proces industrial care implică sistematizare, reproductibilitate și operațiuni efectuate în mod regulat sau în serie, având ca rezultat un produs cu consecvență standardizată. În cazul în care un proces se referă la extracția unui ingredient activ din SoHO, altele decât țesuturile și celulele, sau la o transformare a unei SoHO, alta decât țesuturile și celulele, prin modificarea proprietăților sale inerente, acesta ar trebui, de asemenea, considerat un medicament derivat din SoHO. În cazul în care un proces se referă la concentrarea, separarea sau izolarea elementelor în prepararea componentelor sanguine, nu trebuie să se considere că acest lucru modifică proprietățile lor inerente.

17. Pentru a evita orice îndoială, siguranța și calitatea organelor umane destinate transplantului sunt reglementate numai de Directiva 2010/53/UE a Parlamentului European și a Consiliului ([4]), iar siguranța și calitatea substanțelor de origine umană destinate reproducerii asistate medical sunt reglementate numai de [Regulamentul SoHO sau, în cazul în care nu este în vigoare, de Directiva 2004/23/CE].

18. Medicamentele pentru terapie avansată care sunt preparate în mod nesistematic în conformitate cu standarde de calitate specifice și utilizate în același stat membru în cadrul unui spital, sub responsabilitatea ***profesională exclusivă a*** unui medic ***și a farmacistului spitalului***, în scopul de a se conforma unei rețete medicale privind un medicament adaptat special destinat unui anumit pacient, ar trebui excluse din domeniul de aplicare al prezentei directive, garantându-se, în același timp, faptul că normele Uniunii relevante privind calitatea și siguranța nu sunt încălcate („scutire pentru spitale"). Experiența a arătat că există diferențe mari între statele membre în ceea ce privește aplicarea scutirii în cazul spitalelor. Pentru a îmbunătăți ***și a armoniza*** aplicarea scutirii în cazul spitalelor, prezenta directivă introduce măsuri pentru colectarea, raportarea datelor, precum și revizuirea anuală a acestor date de către autoritățile competente și publicarea lor de către agenție într-un registru. În plus, agenția ar trebui să prezinte un raport privind punerea în aplicare a scutirii pentru spitale pe baza contribuțiilor din partea statelor membre, pentru a examina dacă ar trebui instituit un cadru adaptat pentru anumite medicamente pentru terapie avansată mai puțin complexe ~~care au fost dezvoltate și utilizate în cadrul scutirii pentru spitale~~. În cazul în care o autorizație pentru fabricarea și utilizarea unui medicament pentru terapie avansată în temeiul scutirii pentru spitale este revocată din motive de siguranță, autoritățile competente relevante informează autoritățile competente din alte state membre. ***Autoritățile competente ar trebui să sprijine instituțiile academice și alte entități non-profit prin intermediul cerințelor clauzei de scutire pentru spitale.*** **[AM 16]**

***(18a) Agenția ar trebui să instituie un program cu scopul de a oferi orientare mediului academic și altor entități non-profit cu privire la procedura centralizată de autorizare a introducerii pe piață. Programul respectiv ar trebui să se poată baza pe rezultatele programului-pilot al agenției pentru un sprijin sporit acordat dezvoltatorilor universitari și non-profit de medicamente pentru terapie avansată, inițiat în septembrie 2022.*** **[AM 17]**

19. Prezenta directivă nu ar trebui să aducă atingere dispozițiilor Directivei 2013/59/Euratom a Consiliului ([5]), inclusiv în ceea ce privește justificarea și optimizarea protecției pacienților și a altor persoane supuse expunerii medicale la radiații ionizante. În cazul produselor radiofarmaceutice utilizate pentru terapie, autorizațiile de introducere pe piață, posologia și normele de administrare trebuie să respecte în special cerințele directivei ca expunerile

([4]) Directiva 2010/45/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 7 iulie 2010 privind standardele de calitate și siguranță referitoare la organele umane destinate transplantului (JO L 207, 6.8.2010, p. 14).

([5]) Directiva 2013/59/Euratom a Consiliului din 5 decembrie 2013 de stabilire a normelor de securitate de bază privind protecția împotriva pericolelor prezentate de expunerea la radiațiile ionizante și de abrogare a Directivelor 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom și 2003/122/Euratom (JO L 13, 17.1.2014, p. 1).

volumelor-țintă să se planifice individual și realizarea lor să se verifice în mod corespunzător, având în vedere ca dozele pentru volumele și țesuturile nevizate să fie cât mai scăzute posibil și în conformitate cu scopul terapeutic al expunerii.

20. În interesul sănătății publice, introducerea pe piață a unui medicament ar trebui să fie permisă în Uniune numai în cazul în care autorizația de introducere pe piață a medicamentului a fost acordată, iar calitatea, siguranța ~~și~~***,*** eficacitatea ***și riscul de mediu ale*** acestuia au fost demonstrate. Cu toate acestea, ar trebui să se prevadă o derogare de la această cerință în situațiile caracterizate de necesitatea urgentă de a administra un medicament pentru a răspunde nevoilor specifice ale unui pacient sau de răspândirea confirmată a agenților patogeni, a toxinelor, a agenților chimici sau a radiațiilor nucleare care ar putea cauza daune. În special, pentru a răspunde unor nevoi speciale, statelor membre ar trebui să li se permită să excludă din dispozițiile prezentei directive acele medicamente care sunt furnizate ca răspuns la o comandă bona fide, elaborate în conformitate cu specificațiile unui profesionist autorizat din domeniul sănătății și destinate pacienților aflați sub directa sa responsabilitate. De asemenea, statelor membre ar trebui să li se permită să autorizeze temporar distribuția unui medicament neautorizat, ca răspuns la răspândirea prezumată sau confirmată a unor agenți patogeni, toxine, agenți chimici sau radiații nucleare care pot provoca vătămări. **[AM 18]**

21. Deciziile privind autorizația de punere de piață ar trebui să fie luate pe baza criteriilor științifice obiective referitoare la calitate, siguranță și eficiență a medicamentului în cauză, excluzându-se considerentele economice sau de altă natură. Cu toate acestea, statele membre ar trebui, în cazuri excepționale, să poată interzice utilizarea pe teritoriul lor a medicamentelor.

22. Datele și documentele care trebuie să însoțească o cerere de autorizație de introducere pe piață pentru un medicament demonstrează că eficacitatea terapeutică a produsului prevalează asupra riscurilor posibile. Raportul beneficiu-risc pentru toate medicamentele va fi evaluat atunci când sunt introduse pe piață și în orice alt moment pe care autoritatea competentă îl consideră adecvat.

***(22a) Ar trebui să se acorde o atenție deosebită componenței trialurilor clinice pentru a asigura echitatea bazată pe gen și date clinice complete.*** **[AM 19]**

23. Întrucât doar forțele pieței s-au dovedit insuficiente pentru a stimula cercetarea adecvată, precum și dezvoltarea și autorizarea medicamentelor pentru populația pediatrică, a fost instituit un sistem de obligații, recompense și stimulente.

24. Prin urmare, este necesar să se introducă o cerință pentru medicamentele noi sau atunci când se elaborează indicații pediatrice ale unor produse deja autorizate protejate printr-un brevet sau un certificat suplimentar de protecție să se prezinte fie rezultatele studiilor realizate la populația pediatrică, în conformitate cu un plan de investigație pediatrică aprobat, fie dovada obținerii unei derogări sau a unei amânări, la momentul completării cererii de introducere pe piață sau a unei cereri ***pentru*** o nouă indicație terapeutică, ~~a unei noi forme farmaceutice sau a unei noi căi~~***o nouă formă farmaceutică sau o nouă cale*** de administrare. Cu toate acestea, pentru a evita expunerea copiilor la trialuri clinice inutile sau din cauza naturii medicamentelor, cerința respectivă nu ar trebui să se aplice medicamentelor generice sau altor medicamente biosimilare și medicamentelor autorizate prin procedura de utilizare medicală bine stabilită, nici ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate și medicamentelor tradiționale din plante autorizate prin procedurile de înregistrare simplificate prevăzute în prezenta directivă. **[AM 20]**

25. Pentru a se asigura că datele care susțin autorizația de introducere pe piață cu privire la utilizarea unui produs la copii care urmează să fie autorizat în temeiul acestui regulament au fost corect dezvoltate, autoritățile competente ar trebui să verifice conformitatea cu planul de investigație pediatrică convenit și orice derogări și amânări în etapa de validare a cererilor de introducere pe piață.

26. Pentru a recompensa conformitatea cu toate măsurile incluse în planul de investigație pediatrică aprobat, pentru produsele care fac obiectul unui certificat suplimentar de protecție, dacă informațiile relevante privind rezultatele studiilor efectuate sunt incluse în informațiile referitoare la produs, ar trebui acordată o recompensă sub forma unei prelungiri de șase luni a certificatului suplimentar de protecție instituit prin [Regulamentul (CE) nr. 469/2009 al Parlamentului European și al Consiliului ([6]) – OP: de înlocuit referința cu un nou instrument atunci când va fi adoptat].

([6]) Regulamentul (CE) nr. 469/2009 al Parlamentului European și al Consiliului din 6 mai 2009 privind certificatul suplimentar de protecție pentru medicamente (JO L 152, 16.6.2009, p. 10).

27. Anumite informații și documente care în mod normal sunt furnizate împreună cu cererea de introducere pe piață nu ar trebui să fie necesare dacă medicamentul este un medicament generic sau un medicament biologic similar (medicament biosimilar) care este autorizat sau care a fost autorizat în Uniune. Atât medicamentele generice, cât și cele biosimilare sunt importante pentru a asigura accesul la medicamente ***cu prețuri mai accesibile*** pentru o populație mai largă de pacienți și pentru a crea o piață internă competitivă. Într-o declarație comună, autoritățile statelor membre au confirmat că experiența dobândită în ultimii 15 ani cu medicamente biosimilare aprobate a demonstrat că, în ceea ce privește eficacitatea, siguranța și imunogenitatea, acestea sunt comparabile cu medicamentul lor de referință și, prin urmare, sunt interschimbabile și pot fi utilizate în locul medicamentului de referință (sau viceversa) sau pot fi înlocuite cu un alt medicament biosimilar cu același medicament de referință. **[AM 21]**

28. Experiența a demonstrat că este recomandabilă stipularea mai precisă a cazurilor în care nu este necesară prezentarea rezultatelor testelor toxicologice și farmacologice sau ale studiilor clinice în vederea obținerii autorizației pentru un medicament care este similar în esență cu un produs autorizat, având grijă, în același timp, ca întreprinderile inovatoare să nu fie dezavantajate. Pentru aceste categorii specificate de medicamente, o procedură simplificată permite solicitanților să se bazeze pe datele prezentate de solicitanții anteriori și, prin urmare, să prezinte doar o documentație specifică.

29. În cazul medicamentelor generice, trebuie demonstrată numai echivalența medicamentului generic cu medicamentul de referință. În cazul medicamentelor biologice, numai rezultatele testelor și studiilor de comparabilitate sunt furnizate autorităților competente. În cazul medicamentelor hibride, și anume în cazurile în care medicamentul nu se încadrează în definiția unui medicament generic sau are modificări în ceea ce privește concentrația, forma farmaceutică, calea de administrare sau indicațiile terapeutice, în comparație cu medicamentul de referință, rezultatele testelor nonclinice sau ale studiilor clinice corespunzătoare sunt furnizate în măsura în care este necesar pentru a stabili o legătură științifică cu datele pe care se bazează autorizația de introducere pe piață a medicamentului de referință. Același lucru este valabil și pentru medicamentele biohibride, și anume în cazurile în care un medicament biosimilar suferă modificări în ceea ce privește concentrația, forma farmaceutică, calea de administrare sau indicațiile terapeutice, în comparație cu medicamentul biologic de referință. În ultimele două situații, legătura științifică stabilește că substanța activă a hibridului nu diferă în mod semnificativ în ceea ce privește proprietățile în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea. În cazul în care aceasta diferă semnificativ în ceea ce privește proprietățile respective, solicitantul trebuie să depună o cerere completă.

30. Procesul decizional în materie de reglementare privind dezvoltarea, autorizarea și supravegherea medicamentelor poate fi susținut de accesul la datele privind sănătatea și de analiza acestora, inclusiv a datelor din practica medicală reală, și anume a datelor privind sănătatea generate în afara studiilor clinice, după caz. Autoritățile competente ar trebui să poată utiliza astfel de date, inclusiv prin intermediul infrastructurii interoperabile a spațiului european al datelor privind sănătatea. ***Datele generate prin metode in silico, cum ar fi modelarea și simularea computerizată, modelarea moleculară, modelarea mecanicistă, geamănul digital și inteligența artificială, după caz, ar putea fi utilizate, de asemenea, pentru a sprijini procesul decizional în materie de reglementare.*** **[AM 22]**

31. Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului ([7]) stabilește dispoziții privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice, pe baza principiilor înlocuirii, reducerii și îmbunătățirii. Orice studiu care implică utilizarea animalelor, care oferă informații esențiale cu privire la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor, ar trebui să ia în considerare principiile înlocuirii, reducerii și îmbunătățirii, în cazul în care vizează îngrijirea și utilizarea animalelor vii în scopuri științifice și ar trebui să fie ***efectuat doar în funcție de necesitate și*** optimizat astfel încât să obțină rezultatele cele mai satisfăcătoare în condițiile utilizării unui număr minim de animale***. Solicitantul autorizației de introducere pe piață nu ar trebui să efectueze teste pe animale în cazul în care sunt disponibile metode de testare care nu recurg la animale, satisfăcătoare din punct de vedere științific. Dacă nu sunt disponibile metode de testare care nu recurg la animale, satisfăcătoare din punct de vedere științific, solicitanții care folosesc testarea pe animale ar trebui să se asigure că principiul înlocuirii, reducerii și îmbunătățirii testării pe animale în scopuri științifice a fost aplicat în ceea ce privește orice studiu efectuat pe animale în scopul susținerii cererii***. Procedurile acestor teste ar trebui să fie concepute astfel încât să evite să cauzeze durere, suferință, stres sau vătămări de durată animalelor și ar trebui să respecte orientările disponibile ale EMA și ICH. În special, solicitantul autorizației de introducere pe piață și titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să țină seama de principiile prevăzute în Directiva 2010/63/UE, inclusiv, dacă este posibil, să utilizeze noi metodologii de abordare în locul testării pe animale. Acestea pot include, dar nu se limitează la: modele in vitro, cum ar fi sistemele microfiziologice, inclusiv organ-on-chips, modele de culturi celulare (2D și 3D), organoide și modele bazate pe celule stem umane; instrumente in silico sau modele de ***grupare și*** extrapolare***, modele cu ouă de animale acvatice și specii nevertebrate***. **[AM 23]**

([7]) Directiva 2010/63/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 22 septembrie 2010 privind protecția animalelor utilizate în scopuri științifice (JO L 276, 20.10.2010, p. 33).

32. Ar trebui să existe proceduri care să faciliteze testarea comună pe animale, ori de câte ori este posibil, pentru a evita ~~duplicarea inutilă a testelor~~***testele inutile*** efectuate cu animale vii care intră sub incidența Directivei 2010/63/UE. Solicitanții autorizațiilor de introducere pe piață și titularii autorizațiilor de introducere pe piață ar trebui să depună toate eforturile pentru a reutiliza rezultatele studiilor pe animale și pentru a face publice rezultatele obținute din studiile pe animale. Pentru cererile simplificate, solicitanții de autorizații de introducere pe piață ar trebui să facă trimitere la studiile relevante efectuate pentru medicamentul de referință. **[AM 24]**

33. În ceea ce privește trialurile clinice, în special cele efectuate în afara Uniunii, cu medicamente destinate a fi autorizate în Uniune, ar trebui să se verifice, la momentul evaluării cererii de introducere pe piață, dacă aceste studii au fost efectuate în conformitate cu principiile bunei practici clinice și cu cerințele etice echivalente cu dispozițiile Regulamentului (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului ([8]).

34. În anumite circumstanțe, există posibilitatea ca autorizațiile de introducere pe piață să fie acordate, sub rezerva unor obligații sau condiții specifice, în mod condiționat sau în circumstanțe excepționale. pentru medicamentele pentru care există o autorizație standard de introducere pe piață, în circumstanțe similare, legislația ar trebui să permită autorizarea condiționată sau în circumstanțe excepționale pentru noi indicații terapeutice. Produsele autorizate condiționat sau în circumstanțe excepționale ar trebui, în principiu, să îndeplinească cerințele pentru o autorizație standard de introducere pe piață, cu excepția derogărilor sau condițiilor specifice menționate în autorizația de introducere pe piață condiționată sau excepțională relevantă și fac obiectul unei revizuiri specifice a îndeplinirii condițiilor sau a obligațiilor specifice impuse. Motivele de refuz al unei autorizații de introducere pe piață ar trebui să se aplice mutatis mutandis în astfel de cazuri.

***(34a) În cazul în care evaluarea riscurilor de mediu este incompletă sau insuficient motivată pentru un medicament autorizat înainte de 30 octombrie 2005, autorizația națională de introducere pe piață ar trebui să poată fi revocată. Cu toate acestea, înainte de a lua orice decizie în legătură cu revocarea, ar trebui să se țină seama în mod corespunzător de necesitatea de a evita restricționarea accesului pacienților la astfel de medicamente.*** **[AM 25]**

35. Cu excepția medicamentelor care fac obiectul procedurii centralizate de autorizare stabilite prin [Regulamentul (UE) nr. 726/2004 revizuit], o autorizație de introducere pe piață a unui medicament ar trebui să fie acordată de o autoritate competentă dintr-un singur stat membru. Pentru a evita sarcini administrative și financiare inutile pentru solicitanți și pentru autoritățile competente, o evaluare completă și aprofundată a unei cereri de autorizare a unui medicament ar trebui să se efectueze doar o singură dată. Prin urmare, este adecvat să se stabilească proceduri speciale pentru recunoașterea reciprocă a autorizațiilor naționale. În plus, ar trebui să fie posibilă depunerea aceleiași cereri în paralel în mai multe state membre în scopul unei evaluări comune sub conducerea unuia dintre statele membre în cauză.

36. În plus, ar trebui să se stabilească norme în cadrul acestor proceduri pentru a soluționa fără o întârziere nejustificată orice dezacord între autoritățile competente din cadrul unui grup de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și pentru cea descentralizată pentru medicamente („grupul de coordonare”). În cazul unei neînțelegeri între statele membre cu privire la calitatea, siguranța sau eficacitatea unui medicament, ar trebui să se procedeze la o evaluare științifică a subiectului în cauză, în conformitate cu un standard al Uniunii, care să conducă la o decizie unică cu privire la punctele litigioase și obligatorie pentru statele membre în cauză. Întrucât decizia respectivă ar trebui să fie adoptată printr-o procedură rapidă care să asigure cooperarea strânsă între Comisie și statele membre.

37. În anumite cazuri de dezacord major care nu poate fi soluționat, cazul ar trebui extins și ar trebui să facă obiectul unui aviz științific al agenției, care este apoi pus în aplicare printr-o decizie a Comisiei.

38. Pentru o protecție mai bună a sănătății publice și pentru evitarea suprapunerii inutile a eforturilor depuse pentru examinarea cererilor de introducere pe piață a medicamentelor, statele membre ar trebui să elaboreze, în mod sistematic, rapoarte de evaluare pentru fiecare medicament autorizat de acestea și să facă schimb de rapoarte la cerere. De asemenea, un stat membru ar trebui să aibă posibilitatea să suspende examinarea unei cereri de autorizare a introducerii pe piață a unui medicament care este cercetat în acel moment în alt stat membru, în vederea recunoașterii deciziei adoptate de statul membru respectiv.

([8]) Regulamentul (UE) nr. 536/2014 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 aprilie 2014 privind studiile clinice intervenționale cu medicamente de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/20/CE (JO L 158, 27.5.2014, p. 1).

39. În interesul unui acces cât mai larg posibil la medicamente, un stat membru care are interesul de a primi acces la un anumit medicament care face obiectul autorizării prin intermediul procedurilor descentralizate și de recunoaștere reciprocă ar trebui să poată opta pentru această procedură.

40. Pentru a crește disponibilitatea medicamentelor, în special pe piețele de dimensiune mai mică, în cazurile în care un solicitant nu cere o autorizație pentru un medicament într-un stat membru în cadrul procedurii de recunoaștere reciprocă, statul membru respectiv ar trebui să aibă posibilitatea, din motive justificate de sănătate publică, să autorizeze introducerea pe piață a medicamentului.

41. În cazul medicamentelor generice pentru care medicamentul de referință a obținut autorizație de introducere pe piață în cadrul procedurii centralizate, solicitanții autorizației de introducere pe piață ar trebui să poată alege una dintre cele două proceduri, în anumite condiții. În mod similar, procedura de recunoaștere reciprocă sau procedura descentralizată ar trebui să rămână disponibilă ca opțiune pentru anumite medicamente, chiar dacă acestea reprezintă o inovație terapeutică sau aduc un beneficiu societății sau pacienților. Întrucât medicamentele generice reprezintă o mare parte a pieței medicamentelor, accesul acestora pe piața Uniunii ar trebui facilitat în lumina experienței dobândite și, prin urmare, procedurile de includere a altor state membre în cauză la o astfel de procedură ar trebui simplificate și mai mult.

42. Simplificarea procedurilor nu ar trebui să aibă un impact asupra standardelor sau a calității evaluării științifice a medicamentelor pentru a garanta calitatea, siguranța și eficacitatea și, prin urmare, ar trebui să se mențină perioada de evaluare științifică. Cu toate acestea, se prevede reducerea perioadei totale pentru procedura de autorizare a introducerii pe piață de la 210 zile la 180 de zile.

43. Statele membre ar trebui să asigure o finanțare adecvată a autorităților competente pentru îndeplinirea sarcinilor care le revin în temeiul prezentei directive și al [Regulamentului (UE) nr. 726/2004 revizuit]. În plus, statele membre ar trebui să se asigure că autoritățile competente alocă resurse adecvate pentru a contribui la activitatea agenției, ținând seama de remunerația bazată pe costuri pe care o primesc de la agenție.

44. În ceea ce privește accesul la medicamente, modificările anterioare ale legislației farmaceutice a Uniunii au abordat această problemă prevăzând o evaluare accelerată a cererilor de introducere pe piață sau permițând autorizația de introducere pe piață condiționată a medicamentelor pentru nevoi medicale nesatisfăcute. Deși aceste măsuri au accelerat autorizarea terapiilor inovatoare și promițătoare ***în unele domenii***, ***unele priorități în materie de sănătate publică tot nu au fost abordate încă și*** aceste medicamente nu ajung întotdeauna la pacient, iar pacienții din Uniune au în continuare niveluri diferite de acces la medicamente. Accesul pacienților la medicamente depinde de mulți factori. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu sunt obligați să comercializeze un medicament în toate statele membre; aceștia pot decide să nu își comercializeze medicamentele sau pot decide să le retragă din unul sau mai multe state membre***, adesea din motive comerciale***. Politicile naționale de stabilire a prețurilor și de compensare, dimensiunea populației, organizarea sistemelor de sănătate și procedurile administrative naționale sunt alți factori care influențează lansarea pe piață și accesul pacienților. ***În plus, un mediu de reglementare complex și sarcina administrativă asociată pot împiedica IMM-urile, institutele de cercetare și instituțiile universitare să dezvolte tratamente inovatoare promițătoare și să solicite autorizarea condiționată a introducerii pe piață.*** **[AM 26]**

***(44a) Pentru a crește disponibilitatea medicamentelor și a contribui la reducerea inegalităților de acces în Uniune, titularii autorizațiilor de introducere pe piață a medicamentelor ar trebui să depună o cerere pentru stabilirea prețurilor și compensare în statele membre, la cerere.*** **[AM 27]**

45. Abordarea accesului inegal al pacienților la medicamente și a accesibilității financiare a acestora a devenit o prioritate-cheie a Strategiei farmaceutice pentru Europa, astfel cum s-a subliniat, de asemenea, în concluziile Consiliului ([9]) și într-o rezoluție a Parlamentului European ([10]). Statele membre au solicitat mecanisme și stimulente revizuite pentru dezvoltarea de medicamente adaptate la nivelul nevoilor medicale nesatisfăcute, asigurând în același timp sustenabilitatea sistemelor de sănătate, accesul pacienților și disponibilitatea medicamentelor accesibile financiar în toate statele membre. ***Monitorizarea și evaluarea accesului la medicamente la nivelul Uniunii sunt importante pentru a înțelege rezultatele obținute prin aplicarea stimulentelor.*** **[AM 28]**

([9]) Concluziile Consiliului privind restabilirea echilibrului în sistemele farmaceutice din Uniunea Europeană și statele sale membre (JO C, C/269, 23.7.2016, p. 31). Concluziile Consiliului privind accesul la medicamente și dispozitive medicale pentru o UE mai puternică și mai rezilientă, (2021/C 269 I/02).

([10]) Rezoluția Parlamentului European din 2 martie 2017 referitoare la opțiunile UE pentru îmbunătățirea accesului la medicamente (2016/2057(INI)) Penuria de medicamente, 2020/2071(INI).

46. Accesul include, de asemenea, accesibilitatea financiară. În această privință, legislația farmaceutică a Uniunii respectă competența statelor membre în ceea ce privește stabilirea prețurilor și compensarea. În mod complementar, scopul său este de a avea un impact pozitiv asupra accesibilității financiare și sustenabilității sistemelor de sănătate prin măsuri care să sprijine concurența din partea medicamentelor generice și biosimilare. Concurența din partea medicamentelor generice și biosimilare ar trebui, de asemenea, să sporească accesul pacienților la medicamente.

***(46a) Statele membre aplică proceduri și măsuri diverse în ceea ce privește stabilirea prețurilor și rambursarea medicamentelor. Aceste proceduri și măsuri afectează semnificativ accesul la medicamente, în special în ceea ce privește rapiditatea obținerii accesului. De asemenea, statele membre aplică proceduri și măsuri specifice referitoare la promovarea concurenței din partea medicamentelor generice și biosimilare. Având în vedere competențele statelor membre și recunoscând disparitățile care pot fi observate în ceea ce privește accesul la medicamente în întreaga Uniune, ar trebui să se acorde o mai mare prioritate schimbului de bune practici între autoritățile naționale competente în acest domeniu. În această privință, Comisia ar trebui să joace un rol distinct în facilitarea schimbului de bune practici.*** **[AM 29]**

47. Pentru a asigura dialogul între toți actorii din ciclul de viață al medicamentelor, în cadrul Comitetului farmaceutic au loc discuții privind aspecte de politică legate de aplicarea normelor legate de prelungirea protecției normative a datelor ~~pentru lansarea pe piață~~. Comisia poate invita organismele responsabile cu evaluarea tehnologiilor medicale menționate în Regulamentul (UE) 2021/2282 sau organismele naționale responsabile cu stabilirea prețurilor și compensarea, după caz, să participe la deliberările Comitetului farmaceutic. **[AM 30]**

48. Deși deciziile de stabilire a prețurilor și de compensare țin de competența statelor membre, Strategia farmaceutică pentru Europa a anunțat acțiuni de sprijinire a cooperării dintre statele membre în vederea îmbunătățirii accesibilității financiare***. Chiar dacă prețul plătit într-un stat membru dat reflectă preferința unui sistem de sănătate național, coordonarea mai amplă în materie de stabilire a prețurilor și de achiziții ar putea contribui la un acces mai echitabil și mai prompt la medicamente, inclusiv pentru statele membre cu putere de cumpărare mai mică. Comisia poate sprijini inițiative precum Inițiativa Beneluxa privind politica farmaceutică și Declarația de la Valletta***. Comisia a transformat grupul autorităților naționale competente în materie de stabilire a prețurilor și de compensare și plătitorii publici ai asistenței medicale (NCAPR) dintr-un forum ad-hoc într-o cooperare voluntară continuă cu scopul de a face schimb de informații și de bune practici privind politicile de stabilire a prețurilor, de plată și de achiziții publice pentru a îmbunătăți accesibilitatea financiară și rentabilitatea medicamentelor și sustenabilitatea sistemului de sănătate. Comisia se angajează să intensifice această cooperare și să sprijine în continuare schimbul de informații între autoritățile naționale, inclusiv în ceea ce privește achizițiile publice de medicamente, respectând totodată pe deplin competențele statelor membre în acest domeniu. ***Comisia ar trebui să emită orientări cu privire la modul optim de punere în aplicare a „ofertei celei mai avantajoase din punct de vedere economic" (criteriile „MEAT") în cadrul achizițiilor publice, care vizează să asigure cel mai bun raport calitate-preț, fără a se limita doar la criteriul celui mai scăzut preț.*** De asemenea, Comisia poate invita membrii NCAPR să participe la deliberările Comitetului farmaceutic cu privire la subiecte care pot avea un impact asupra politicilor de stabilire a prețurilor sau de compensare, cum ar fi stimulentele pentru lansarea pe piață. ***Achizițiile publice comune ar trebui să urmărească să nu aibă un impact negativ asupra accesului la medicamente în țările care nu participă la procedura de achiziții respectivă.*** **[AM 31]**

49. Achizițiile publice comune, fie în interiorul unei țări, fie în mai multe țări, pot îmbunătăți accesul, accesibilitatea financiară și securitatea aprovizionării cu medicamente, în special pentru țările mai mici. Statele membre interesate de achizițiile publice comune de medicamente pot utiliza Directiva 2014/24/UE ([11]), care stabilește procedurile de achiziție pentru achizitorii publici, acordul privind achizițiile publice comune ([12]) și propunerea de regulament financiar revizuit ([13]). La cererea statelor membre, Comisia poate sprijini statele membre interesate prin facilitarea coordonării pentru a permite accesul pacienților din Uniune la medicamente, precum și prin schimbul de

([11]) Directiva 2014/24/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 26 februarie 2014 privind achizițiile publice și de abrogare a Directivei 2004/18/CE (JO L 94, 28.3.2014, p. 65).

([12]) Regulamentul (UE) 2022/2371 al Parlamentului European și al Consiliului din 23 noiembrie 2022 privind amenințările transfrontaliere grave pentru sănătate și de abrogare a Deciziei nr. 1082/2013/UE.

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

informații, în special în ceea ce privește medicamentele pentru boli rare și cronice. ***În cazul achizițiilor publice comune de medicamente ca contramăsuri medicale în cazul unor amenințări transfrontaliere grave la adresa sănătății, se aplică Regulamentul (UE) 2022/2371 al Parlamentului European și al Consiliului*** [14]**.** **[AM 32]**

50. Stabilirea unei definiții bazate pe criterii a „nevoilor medicale nesatisfăcute" este necesară pentru a stimula dezvoltarea de medicamente în domenii terapeutice care sunt în prezent insuficient deservite. Pentru a se asigura că conceptul de nevoi medicale nesatisfăcute reflectă evoluțiile științifice și tehnologice și cunoștințele actuale în domeniul bolilor insuficient deservite ***și previne extinderile protecției datelor care nu ar fi în concordanță cu acest obiectiv din cauza unei interpretări neclare a conceptului de „nevoi medicale nesatisfăcute"***, Comisia ar trebui să specifice ~~și să actualizeze, utilizând acte de punere în aplicare,~~ criteriile metodei satisfăcătoare de diagnosticare, prevenire sau tratament, „nivelul ridicat rămas de morbiditate sau de mortalitate", „populația de pacienți relevantă" în urma evaluării științifice efectuate de agenție. Agenția va solicita contribuții de la o gamă largă de autorități sau organisme active de-a lungul ciclului de viață al medicamentelor în cadrul procesului de consultare instituit în temeiul [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit] și va ține seama, de asemenea, de inițiativele științifice de la nivelul UE sau între statele membre legate de analizarea nevoilor medicale nesatisfăcute, de povara bolii și de stabilirea priorităților pentru cercetare și dezvoltare. ***Agenția ar trebui, de asemenea, să solicite contribuții de la alte părți interesate relevante, inclusiv populațiile relevante de pacienți.*** Criteriile pentru „nevoile medicale nesatisfăcute" pot fi utilizate ulterior de statele membre pentru a identifica domeniile terapeutice specifice de interes***, dar nu trebuie să aibă niciun efect automat asupra deciziilor statelor membre privind stabilirea prețurilor și compensarea medicamentelor, care ar trebui să țină seama de alți factori, în special de evaluarea tehnologiilor medicale, decât definiția stabilită în prezenta directivă***. **[AM 33]**

***(50a) Conceptul de morbiditate din definiția „nevoilor medicale nesatisfăcute" ar trebui să cuprindă o multitudine de factori. Morbiditatea ar trebui înțeleasă ca incluzând aspecte legate de calitatea vieții pacienților, o povară mare a bolii și a tratamentului și incapacitatea de a realiza activități cotidiene. Prin urmare, evaluarea „nevoilor medicale nesatisfăcute" ar trebui să țină seama de datele relevante privind experiența pacienților.*** **[AM 34]**

51. Includerea de noi indicații terapeutice pentru un medicament autorizat contribuie la accesul pacienților la terapii suplimentare și, prin urmare, ar trebui stimulată.

***(51a) Ar trebui sprijinită reorientarea medicamentelor care nu mai sunt protejate prin brevet pentru dezvoltarea de noi opțiuni terapeutice, deoarece se poate extinde accesul la prețuri rezonabile, oferind beneficii semnificative pacienților.*** **[AM 35]**

52. În ceea ce privește cererea ~~inițială~~ de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin o substanță activă nouă, ar trebui stimulată depunerea de trialuri clinice care includ drept comparator un tratament existent bazat pe dovezi, pentru a stimula generarea de dovezi clinice comparative care sunt relevante și care pot sprijini, în consecință, evaluările ulterioare ale tehnologiilor medicale și deciziile privind stabilirea prețurilor și compensarea de către statele membre. ***Autoritățile naționale competente și agenția ar trebui să promoveze, în măsura posibilităților, utilizarea studiilor comparative care compară noua substanță activă cu tratamentul existent atunci când oferă consiliere în materie de reglementare înainte de autorizarea introducerii pe piață a medicamentelor.*** **[AM 36]**

53. Titularul unei autorizații de introducere pe piață ar trebui să asigure***, în limita responsabilităților sale,*** aprovizionarea adecvată și continuă cu un medicament pe toată durata sa de viață~~, indiferent dacă medicamentul respectiv face sau nu obiectul unui stimulent de aprovizionare~~. **[AM 37]**

54. Microîntreprinderile, întreprinderile mici și mijlocii („IMM-urile"), entitățile non-profit sau entitățile cu experiență limitată în sistemul Uniunii ar trebui să beneficieze de o perioadă suplimentară pentru a ~~comercializa~~***depune o cerere de stabilire a prețurilor și de compensare pentru*** un medicament în statele membre în care autorizația de introducere pe piață este valabilă ~~în scopul de a primi o protecție normativă suplimentară a datelor~~***și atunci când statul membru a solicitat acest lucru***. **[AM 38]**

55. ~~Atunci când aplică dispozițiile privind stimulentele pentru lansarea pe piață,~~ Titularii autorizațiilor de introducere pe piață și statele membre ar trebui să depună toate eforturile pentru a realiza o aprovizionare cu medicamente convenită de comun acord, în conformitate cu nevoile statului membru în cauză, fără a întârzia sau a împiedica în mod nejustificat cealaltă parte să beneficieze de drepturile care îi revin în temeiul prezentei directive. **[AM 39]**

---

([14]) ***Regulamentul (UE) 2022/2371 al Parlamentului European și al Consiliului din 23 noiembrie 2022 privind amenințările transfrontaliere grave pentru sănătate și de abrogare a Deciziei nr. 1082/2013/UE (JO L 314, 6.12.2022, p. 26).***

~~56. Statele membre au posibilitatea de a renunța la condiția lansării pe teritoriul lor în scopul prelungirii protecției datelor pentru lansarea pe piață. Acest lucru se poate realiza printr-o declarație de necontestare pentru a prelungi perioada de protecție normativă a datelor. Se preconizează că acest lucru se va întâmpla în special în situațiile în care lansarea într-un anumit stat membru este imposibilă din punct de vedere material sau deoarece există motive speciale pentru care un stat membru dorește ca lansarea să aibă loc mai târziu.~~ **[AM 40]**

57. ~~Emiterea de documente din partea statelor membre în ceea ce privește prelungirea protecției datelor în scopul furnizării de medicamente în toate~~***Depunerea unei cereri de stabilire a prețurilor și de compensare în*** statele membre ~~în care este valabilă o autorizație de introducere pe piață, în special renunțarea la condițiile pentru o astfel de prelungire,~~ nu afectează în niciun moment competențele statelor membre în ceea ce privește furnizarea, stabilirea prețurilor medicamentelor sau includerea acestora în domeniul de aplicare al sistemelor naționale de asigurări de sănătate. ~~Statele membre nu renunță la posibilitatea de a solicita eliberarea sau furnizarea produsului în cauză în niciun moment înainte, în timpul sau după prelungirea perioadei de protecție a datelor~~. **[AM 41]**

58. O modalitate alternativă de a demonstra aprovizionarea se referă la includerea medicamentelor pe o listă pozitivă de medicamente acoperite de sistemul național de asigurări de sănătate în conformitate cu Directiva 89/105/CEE ***a Consiliului*** ([15]). Negocierile aferente dintre întreprinderi și statul membru ar trebui să se desfășoare cu bună-credință ***și toate părțile ar trebui să respecte termenele stabilite în Directiva 89/105/CEE***. **[AM 42]**

***(58a) Asistența medicală transfrontalieră este o cale importantă pentru ca pacienții să aibă acces la medicamente care altfel ar putea să nu fie disponibile pentru ei. Pentru a sprijini accesul la medicamente, în special în cazul populațiilor mici de pacienți, cum ar fi pacienții pediatrici sau cei care suferă de boli rare, care sunt adesea dezavantajate din punctul de vedere al accesului la medicamente, sau în cazul în care administrarea unui medicament necesită competențe sau infrastructuri speciale, ar trebui sprijinită punerea în aplicare deplină a Directivei 2011/24/UE a Parlamentului European și a Consiliului*** ([16])***. În această privință, este important să se ia în considerare toate căile alternative prin care medicamentele pot fi puse la dispoziția pacienților. Prin urmare, autoritățile competente din statele membre ar trebui să utilizeze NCAPR pentru a face schimb de bune practici în ceea ce privește punerea în aplicare a acordurilor și negocierilor privind accesul transfrontalier.*** **[AM 43]**

~~59. Un stat membru care consideră că nu au fost îndeplinite condițiile de furnizare pe teritoriul său ar trebui să furnizeze, cel târziu în cadrul procedurii Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman, o declarație motivată de neconformitate cu privire la modificarea legată de furnizarea stimulentului relevant.~~ **[AM 44]**

60. Comisia și statele membre monitorizează în permanență orice date și învățăminte desprinse din aplicarea sistemului de stimulente pentru a îmbunătăți, inclusiv prin acte de punere în aplicare, modul în care sunt aplicate aceste dispoziții. Comisia stabilește o listă a punctelor de contact naționale în acest sens.

61. Atunci când o autoritate relevantă din Uniune a acordat o licență obligatorie ~~pentru soluționarea unei urgențe de sănătate publică~~***în condițiile stabilite în dreptul Uniunii și în conformitate cu acordurile internaționale***, protecția normativă a datelor poate, dacă este încă în vigoare, să împiedice utilizarea eficace a licenței obligatorii, deoarece acestea împiedică autorizarea medicamentelor generice și, prin urmare, accesul la medicamentele necesare pentru a face față crizei. Din acest motiv, protecția datelor și protecția pe piață ar trebui suspendate ~~atunci când a fost eliberată o licență obligatorie pentru a face față unei urgențe de sănătate publică~~. Această suspendare a protecției normative a datelor ar trebui să fie permisă numai în ceea ce privește licența obligatorie acordată și beneficiarul acesteia. Suspendarea respectă obiectivul, domeniul de aplicare teritorial, durata și obiectul licenței obligatorii acordate. **[AM 45]**

62. Suspendarea protecției normative a datelor ar trebui acordată numai pe durata licenței obligatorii ***în statele membre în care a fost acordată licența obligatorie***. O „suspendare" a protecției datelor și a protecției pe piață în ~~caz de urgență de sănătate publică~~***conformitate cu o licență obligatorie acordată de o autoritate relevantă din Uniune în condițiile stabilite în dreptul Uniunii și în conformitate cu acordurile internaționale*** înseamnă că protecția datelor

([15]) ***Directiva 89/105/CEE a Consiliului din 21 decembrie 1988 privind transparența măsurilor care reglementează stabilirea prețurilor medicamentelor de uz uman și includerea acestora în domeniul de aplicare al sistemelor naționale de asigurări de sănătate (JO L 40, 11.2.1989, p. 8).***

([16]) ***Directiva 2011/24/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 9 martie 2011 privind aplicarea drepturilor pacienților în cadrul asistenței medicale transfrontaliere (JO L 88, 4.4.2011, p. 45).***

și protecția pe piață nu produc niciun efect în ceea ce privește titularul licenței obligatorii în perioada în care respectiva licență obligatorie este în vigoare. La expirarea licenței obligatorii, protecția datelor și protecția pe piață își reiau efectele. Suspendarea nu ar trebui să conducă la o prelungire a duratei inițiale. **[AM 46]**

63. În prezent, este posibil ca solicitanții de autorizații de introducere pe piață a medicamentelor generice, biosimilare, hibride și biohibride să efectueze studii, testări și cerințe practice ulterioare necesare pentru a obține aprobări de reglementare pentru medicamentele respective pe durata protecției brevetului sau a certificatului suplimentar de protecție (CSP) pentru medicamentul de referință, fără ca acest lucru să fie considerat o încălcare a brevetului sau a CSP. Cu toate acestea, aplicarea acestei derogări limitate este fragmentată în întreaga Uniune și, pentru a facilita intrarea pe piață a medicamentelor generice, biosimilare, hibride și biohibride care se bazează pe un medicament de referință, se consideră necesar să se clarifice domeniul său de aplicare pentru a asigura o aplicare armonizată în toate statele membre, atât în ceea ce privește beneficiarii, cât și activitățile vizate. Derogarea trebuie să se limiteze la efectuarea de studii și teste și la alte activități necesare pentru procesul de aprobare normativă, evaluarea tehnologiilor medicale și cererea de compensare a prețurilor, chiar dacă acest lucru poate necesita cantități substanțiale de rezultate ale testării pentru a demonstra fiabilitatea producției. Pe durata protecției brevetului sau a CSP pentru medicamentul de referință, nu poate exista nicio utilizare comercială a medicamentelor finale rezultate obținute în scopul procesului de aprobare normativă.

64. Aceasta va permite ***adoptarea tuturor măsurilor necesare pentru a sprijini accesul în timp util la medicamentele generice***, printre altele, efectuarea de studii pentru a sprijini stabilirea prețurilor și compensarea din viitor, precum și fabricarea sau achiziționarea de substanțe active protejate prin brevet în scopul obținerii de autorizații de introducere pe piață în perioada respectivă, contribuind la intrarea ***în timp util pe piață a medicamentelor, în special intrarea*** pe piață a medicamentelor generice și biosimilare încă din prima zi de pierdere a protecției conferite de brevet sau CSP. **[AM 47]**

65. ***Disponibilitatea în timp util a medicamentelor generice și biosimilare a fost evidențiată printre priorități în Concluziile Consiliului privind restabilirea echilibrului în sistemele farmaceutice din Uniunea Europeană și statele sale membre*** [17]***, în Concluziile Consiliului privind accesul la medicamente și dispozitive medicale pentru o UE mai puternică și mai rezilientă*** [18] ***și în Rezoluția Parlamentului European din 2 martie 2017 referitoare la opțiunile UE pentru îmbunătățirea accesului la medicamente*** [19]**.** Autoritățile competente ar trebui să refuze validarea unei cereri de introducere pe piață referitoare la datele unui medicament de referință numai pe baza motivelor prevăzute în prezenta directivă. Același lucru este valabil și pentru orice decizie de acordare, modificare, suspendare, restricționare sau revocare a autorizației de introducere pe piață. Autoritățile competente nu își pot întemeia decizia pe alte motive. În special, aceste decizii nu se pot întemeia pe statutul de brevet sau de CSP al medicamentului de referință. ***Prin urmare, este oportun să se interzică în mod explicit această practică.*** **[AM 48]**

***(65a) Este nevoie de abordarea „O singură sănătate" pentru a gestiona problema rezistenței la antimicrobiene, una dintre cele mai mari amenințări curente la adresa sănătății. Se estimează că peste 35 000 de persoane din Uniune/Spațiul Economic European și peste 1,2 milioane de persoane la nivel mondial mor în fiecare an, ca o consecință directă a unei infecții cauzate de bacterii rezistente la antibiotice*** [20]***. Sunt necesare niveluri ridicate de cooperare în toate sectoarele și la nivel mondial. Prezenta directivă instituie o acțiune coordonată pentru a asigura prevenirea și reducerea la minimum a riscurilor de mediu de-a lungul întregului lanț de aprovizionare, utilizare și eliminare, sensibilizarea pacienților, consumatorilor și profesioniștilor din domeniul sănătății și utilizarea prudentă și responsabilă a antimicrobienelor.*** **[AM 49]**

66. Pentru a aborda provocarea reprezentată de rezistența la antimicrobiene, antimicrobienele ar trebui ambalate în cantități adecvate pentru ciclul de terapie relevant pentru produsul respectiv***, inclusiv, atunci când este posibil, în unități dozate***, iar normele naționale privind antimicrobienele eliberate pe bază de prescripție medicală garantează că acestea sunt distribuite într-un mod care să corespundă cantităților descrise în prescripție. ***Eliberarea numărului exact de unități necesare ar putea contribui la combaterea rezistenței la antimicrobiene, precum și la reducerea impactului asupra mediului.*** **[AM 50]**

---

([17]) ***JO C 269, 23.7.2016, p. 31.***
([18]) ***JO C 269 I, 7.7.2021, p. 3.***
([19]) ***JO C 263, 25.7.2018, p. 4.***
([20]) ***Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., et al., „Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis", Lancet, vol. 399, nr. 10325, pp. 629-655.***

67. Furnizarea de informații profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților cu privire la utilizarea, depozitarea și eliminarea corespunzătoare a antimicrobienelor este o responsabilitate comună a titularilor autorizațiilor de introducere pe piață și a statelor membre~~, care~~. ***Statele membre*** ar trebui să asigure un sistem adecvat de colectare ***și eliminare*** pentru toate medicamentele. **[AM 51]**

***(67a) Farmaciștii și alți profesioniști din domeniul sănătății ar trebui să joace un rol în stewardshipul antimicrobian, inclusiv să ofere sfaturi cu privire la utilizarea prudentă a antibioticelor și a altor antimicrobiene, precum și la eliminarea corectă a acestora.*** **[AM 52]**

68. Deși prezenta directivă restricționează utilizarea antimicrobienelor prin stabilirea ~~anumitor categorii de antimicrobiene~~***unui statut*** pe bază de prescripție medicală ***pentru antibioticele și antimicrobienele care au un risc de rezistență identificat***, din cauza rezistenței tot mai mari la antimicrobiene în Uniune, autoritățile competente din statele membre ar trebui să aibă în vedere ***o serie de*** măsuri suplimentare, ~~de exemplu~~***inclusiv*** extinderea regimului prescripției ***antimicrobienelor, limitarea utilizării anumitor antimicrobiene doar în spitale, formarea obligatorie a profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la impactul utilizării medicamentelor asupra mediului și stewardshipul legat de utilizarea*** antimicrobienelor sau utilizarea obligatorie a testelor de diagnosticare înainte de prescripție. ***Statele membre ar trebui, de asemenea, să se asigure că sunt instituite măsuri pentru ca prescripția de antibiotice să nu fie influențată de niciun stimulent economic acordat direct sau indirect persoanelor care prescriu medicamente, date fiind riscurile asociate rezistenței la antimicrobiene și pentru evitarea riscurilor de mediu, în conformitate cu Abordarea strategică a Uniunii Europene privind impactul substanțelor farmaceutice asupra mediului. În plus, utilizarea combinată a mai multor substanțe active antimicrobiene poate prezenta un risc deosebit de dezvoltare a rezistenței la antimicrobiene. Prin urmare, utilizarea combinată ar trebui prescrisă doar în cazuri excepționale, în care raportul beneficiu-risc al combinației este favorabil.*** Autoritățile competente din statele membre ***ar trebui să promoveze disponibilitatea testelor de diagnosticare rapidă în statele membre și*** ar trebui să ia în considerare astfel de măsuri suplimentare în funcție de nivelul rezistenței la antimicrobiene de pe teritoriul lor și de nevoile pacienților. **[AM 53]**

69. Poluarea apelor și a solurilor cu reziduuri farmaceutice reprezintă o problemă de mediu emergentă și există dovezi științifice conform cărora prezența acestor substanțe în mediu ca urmare a fabricării, utilizării și eliminării lor reprezintă un risc pentru mediu și pentru sănătatea publică. Evaluarea legislației a arătat că este necesară consolidarea măsurilor existente de reducere a impactului ciclului de viață al medicamentelor asupra mediului și a sănătății publice. Măsurile adoptate în temeiul ~~acestui regulament~~***acestei directive*** completează principalele acte legislative în domeniul mediului, în special Directiva-cadru privind apa (2000/60/CE ([21])), Directiva privind standardele de calitate a mediului (2008/105/CE ([22])), Directiva privind apele subterane (2006/118/CE ([23])), Directiva privind tratarea apelor urbane reziduale (91/271/CEE ([24])), Directiva privind apa potabilă (2020/2184 ([25])) și Directiva privind emisiile industriale (2010/75/UE ([26])) ***și Directiva-cadru privind deșeurile (2008/98/CE*** ([27])**.** **[AM 54]**

***(69a) Emisiile de substanțe active în timpul fabricației pot fi o amenințare pentru mediu și sănătatea publică. Prin urmare, riscurile de mediu ar trebui evaluate și abordate de-a lungul întregului ciclu de viață al medicamentelor, de la fabricație până la utilizare și eliminare.*** **[AM 55]**

***(69b) Ambalarea unitară a medicamentelor, în special în farmaciile spitalelor, în cazul în care astfel de medicamente sunt ambalate și distribuite în vrac, ar putea însemna mai puține ambalaje și, prin urmare, ar putea influența amprenta de mediu a medicamentelor, inclusiv deșeurile generate de ele. De asemenea, poate contribui la***

([21]) Directiva 2000/60/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 23 octombrie 2000 de stabilire a unui cadru de politică comunitară în domeniul apei (JO L 327, 22.12.2000, p. 1).

([22]) Directiva 2008/105/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 16 decembrie 2008 privind standardele de calitate a mediului în domeniul apei, de modificare și de abrogare a Directivelor 82/176/CEE, 83/513/CEE, 84/156/CEE, 84/491/CEE, 86/280/CEE ale Consiliului și de modificare a Directivei 2000/60/CE a Parlamentului European și a Consiliului (JO L 348, 24.12.2008, p. 84).

([23]) Directiva 2006/118/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 decembrie 2006 privind protecția apelor subterane împotriva poluării și a deteriorării (JO L 372, 27.12.2006, p. 19).

([24]) Directiva 91/271/CEE a Consiliului din 21 mai 1991 privind tratarea apelor urbane reziduale (JO L 135, 30.5.1991, p. 40).

([25]) Directiva (UE) 2020/2184 a Parlamentului European și a Consiliului din 16 decembrie 2020 privind calitatea apei destinate consumului uman (reformare) (JO L 435, 23.12.2020, p. 1).

([26]) Directiva 2010/75/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 24 noiembrie 2010 privind emisiile industriale (prevenirea și controlul integrat al poluării) (reformare) (JO L 334, 17.12.2010, p. 17).

([27]) ***Directiva 2008/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 19 noiembrie 2008 privind deșeurile și de abrogare a anumitor directive (JO L 312, 22.11.2008, p. 3).***

***reducerea penuriei de medicamente și a rezistenței la antimicrobiene. Utilizarea, în mediul spitalicesc, a unei unități de doză unică ce conține toate informațiile relevante ar putea reprezenta, în plus, o îmbunătățire în ceea ce privește riscul de erori în medicație și, prin urmare, ar crește protecția pacienților. Statele membre ar trebui să promoveze utilizarea blisterelor perforate pentru eliberarea unei unități dozate în mediul spitalicesc și, progresiv, în farmacii, atunci când este necesar.*** **[AM 56]**

***(69c) Utilizarea substanțelor farmaceutice în medicina umană și veterinară, inclusiv a antimicrobienelor, a crescut concentrațiile lor în multe rezervoare naturale precum solurile, sedimentele și corpurile de apă în ultimii 20 de ani și se preconizează că concentrația lor în mediu va crește și mai mult pe măsură ce populația crește și îmbătrânește. Eliminarea de substanțe farmaceutice în mediu nu numai că poate dăuna ecosistemelor și faunei sălbatice, ci poate, de asemenea, submina eficacitatea produselor farmaceutice în sine. Stabilitatea chimică și metabolică a anumitor substanțe farmaceutice înseamnă că, după utilizare, până la 90 % din substanțele lor active sunt eliberate în mediu în forma lor inițială.*** **[AM 57]**

70. Cererile de autorizație de introducere pe piață pentru medicamente în Uniune ar trebui să includă o evaluare a riscurilor de mediu (ERM) și măsuri de atenuare a riscurilor. În cazul în care solicitantul nu prezintă o evaluare completă sau suficient de justificată a riscului de mediu sau nu propune măsuri de atenuare a riscurilor pentru a aborda în mod suficient riscurile identificate în evaluarea riscurilor de mediu, autorizația de introducere pe piață ar trebui respinsă. ERM ar trebui actualizată atunci când devin disponibile noi date sau cunoștințe cu privire la riscurile relevante.

***(70a) În cazuri excepționale, atunci când ERM este incompletă din cauza lipsei unor date și acest lucru poate fi justificat în mod corespunzător și dovedit de titularul autorizației de introducere pe piață, ar trebui să existe totuși posibilitatea introducerii pe piață a medicamentului în interesul sănătății publice, cu anumite condiții și obligații post-autorizare. Dacă un medicament a fost autorizat și ERM este incompletă din cauza lipsei unor date, titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să prezinte ERM completă în termenul convenit cu autoritățile și să îndeplinească orice alte obligații post-autorizare.*** **[AM 58]**

71. Solicitanții unei autorizații de introducere pe piață ar trebui să țină seama de procedurile de evaluare a riscurilor de mediu din alte cadre juridice ale UE care se pot aplica substanțelor chimice în funcție de utilizarea lor. Pe lângă acest regulament, există patru alte cadre principale: (i) substanțele chimice industriale (REACH), [Regulamentul (CE) nr. 1907/2006]; (ii) biocidele [Regulamentul (CE) nr. 528/2012]; (iii) pesticidele [Regulamentul (CE) nr. 1107/2009]; și (iv) produsele medicinale veterinare [Regulamentul (UE) 2019/6]. În cadrul Pactului verde, Comisia a propus o abordare de tipul „o substanță - o evaluare" (OS-OA) pentru substanțele chimice ([28]), pentru a spori eficiența sistemului de înregistrare și a reduce costurile și testarea inutilă pe animale. ***ERM acoperă riscurile asociate producției. Respectarea legislației relevante a Uniunii și a statelor membre în legătură cu protecția mediului în etapa de fabricație ar trebui, în general, să fie considerată o măsură relevantă de atenuare a riscurilor în ceea ce privește producția. Acest lucru ar trebui să se aplice și producției în țări terțe cu un nivel de protecție a mediului echivalent cu cel al Uniunii. Substanțele farmaceutice mai ecologice ar contribui în mod pozitiv la sănătatea umană.*** **[AM 59]**

72. Emisiile și evacuările de antimicrobiene în mediu provenite de la unitățile de producție pot duce la o rezistență la antimicrobiene („RAM"), care reprezintă o preocupare globală, indiferent de locul în care au loc emisiile și evacuările. Prin urmare, domeniul de aplicare al ERM ar trebui extins pentru a acoperi riscul de selecție a RAM pe parcursul întregului ciclu de viață al antimicrobienelor, inclusiv al producției. ***La data adoptării prezentei directive, în privința ERM, nu există o metodă convenită științific pentru măsurarea rezistenței la antimicrobiene, în afară de rezistența la antibiotice. Prin urmare, Comisia ar trebui să emită, după consultarea Agenției Europene pentru Medicamente (EMA), a Centrului European de Prevenire și Control al Bolilor (ECDC) și a Agenției Europene de Mediu (AEM), orientări privind modul de desfășurare a ERM pentru selecția RAM pentru alte microorganisme decât bacteriile.*** **[AM 60]**

73. Propunerea include, de asemenea, dispoziții privind o abordare bazată pe riscuri în ceea ce privește obligațiile privind ERM ale titularilor autorizațiilor de introducere pe piață înainte de octombrie 2005 și privind instituirea unui sistem de monografii al ERM pentru substanțele active. Acest sistem de monografii al ERM ar trebui să fie pus la dispoziția solicitanților în vederea utilizării atunci când efectuează o ERM pentru o nouă cerere.

([28]) Comunicarea Comisiei către Parlamentul European, Consiliul European, Consiliu, Comitetul Economic și Social European și Comitetul Regiunilor, Pactul verde european, Bruxelles (2019), COM(2019) 640 final/3.

74. Pentru medicamentele autorizate înainte de octombrie 2005, fără nicio ERM, ar trebui introduse dispoziții specifice pentru a institui un program de stabilire a priorităților bazat pe riscuri pentru transmiterea sau actualizarea ERM de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață.

***(74a) În conformitate cu Convenția de la Aarhus privind accesul la informație, participarea publicului la luarea deciziilor și accesul la justiție în probleme de mediu*** [29]***, publicul are dreptul de a obține informații privind aspectele de mediu, inclusiv privind ERM a unui produs farmaceutic.*** **[AM 61]**

75. Cipru, Irlanda, Malta și Irlanda de Nord s-au bazat în mod tradițional pe aprovizionarea cu medicamente din alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord sau prin acestea. În urma retragerii Regatului Unit al Marii Britanii și Irlandei de Nord din Uniunea Europeană și din Comunitatea Europeană a Energiei Atomice, pentru a preveni deficitele de medicamente și, în cele din urmă, pentru a asigura un nivel ridicat de protecție a sănătății publice, trebuie incluse derogări specifice de la prezenta directivă pentru medicamentele furnizate către Cipru, Irlanda, Malta și Irlanda de Nord din alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord sau prin acestea. Pentru a se asigura aplicarea uniformă a dreptului Uniunii în statele membre, derogările aplicabile în Cipru, Irlanda și Malta trebuie să aibă doar un caracter temporar.

76. Pentru a se asigura că toți copiii din Uniune au acces la produsele autorizate în mod specific pentru uz pediatric, atunci când un plan de investigație pediatrică aprobat a condus la autorizarea unei indicații pediatrice pentru un produs deja comercializat pentru alte indicații terapeutice, titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să fie obligat să introducă produsul pe aceleași piețe în termen de doi ani de la data aprobării indicației.

77. În interesul sănătății publice, este necesar să se asigure disponibilitatea continuă a medicamentelor sigure și eficace autorizate pentru indicații pediatrice. Prin urmare, în cazul în care titularul unei autorizații de introducere pe piață intenționează să retragă de pe piață un astfel de medicament, ar trebui să existe modalități prin care populația pediatrică să poată avea acces în continuare la medicamentul în cauză. Pentru a contribui la acest rezultat, agenția ar trebui să fie informată în timp util despre orice astfel de intenție și ar trebui să facă publică această intenție.

78. Pentru a evita sarcinile administrative și financiare inutile atât pentru titularii autorizațiilor de introducere pe piață, cât și pentru autoritățile competente, ar trebui introduse anumite măsuri de raționalizare, în conformitate cu principiul „digital în mod implicit”. Ar trebui introdusă o cerere electronică de autorizație de introducere pe piață și de modificare a condițiilor autorizației de introducere pe piață.

79. Ca regulă generală, nu ar trebui elaborate și prezentate planuri de gestionare a riscurilor pentru medicamentele generice și biosimilare, având în vedere că medicamentul de referință are un astfel de plan, cu excepția cazurilor specifice în care ar trebui furnizat un plan de gestionare a riscurilor. În plus, ca regulă generală, o autorizație de introducere pe piață ar trebui acordată pentru o perioadă nelimitată; în mod excepțional, o reînnoire poate fi decisă numai din motive justificate legate de siguranța medicamentului.

80. În cazul unui risc pentru sănătatea publică, titularul autorizației de introducere pe piață sau autoritățile competente ar trebui să poată impune din proprie inițiativă restricții urgente privind siguranța sau eficacitatea. În acest caz, atunci când este lansată procedura de sesizare, ar trebui evitată orice duplicare a evaluării.

81. Pentru a răspunde nevoilor pacienților, un număr tot mai mare de medicamente inovatoare provin din alte produse care pot fi fabricate sau testate și reglementate în temeiul mai multor cadre juridice ale Uniunii sau sunt combinate cu acestea. În mod similar, aceleași unități sunt supravegheate din ce în ce mai mult de autoritățile instituite în temeiul unor cadre juridice diferite ale Uniunii. Pentru a asigura o producție și o supraveghere sigure și eficiente ale acestor produse și pentru a permite o livrare adecvată către pacienți, este important să se asigure coerența. Coerența și alinierea suficientă pot fi asigurate numai printr-o cooperare adecvată în ceea ce privește dezvoltarea practicilor și principiilor aplicate în temeiul diferitelor cadre juridice ale Uniunii. Prin urmare, o cooperare adecvată ar trebui să fie inclusă în mai multe dispoziții ale prezentei directive, cum ar fi cele privind consilierea în materie de clasificare, supravegherea sau elaborarea de orientări.

[29] ***JO L 124, 17.5.2005, p. 4.***

82. Pentru produsele care combină un medicament și un dispozitiv medical, ar trebui specificată aplicabilitatea celor două cadre de reglementare respective și ar trebui asigurată interacțiunea adecvată dintre cele două cadre de reglementare aplicabile. Același lucru ar trebui să se aplice și combinațiilor de medicamente și de alte produse decât dispozitivele medicale.

83. Pentru a se asigura că autoritățile competente dețin toate informațiile necesare pentru evaluarea lor în cazul combinațiilor integrale ale unui medicament cu un dispozitiv medical sau al combinațiilor de medicamente cu un alt produs decât un dispozitiv medical, solicitantul autorizației de introducere pe piață prezintă date care stabilesc utilizarea sigură și eficace a combinației integrale a medicamentului cu dispozitivul medical sau a combinației unui medicament cu celălalt produs. Autoritatea competentă ar trebui să evalueze raportul beneficiu-risc al combinației integrale ținând seama de caracterul adecvat al utilizării medicamentului împreună cu dispozitivul medical sau cu celălalt produs.

84. Pentru a se asigura că autoritățile competente dispun de toate informațiile necesare pentru evaluarea de către acestea a medicamentelor utilizate exclusiv cu un dispozitiv medical (și anume medicamente care sunt prezentate într-un ambalaj cu un dispozitiv medical sau care urmează să fie utilizate împreună cu un dispozitiv medical menționat în rezumatul caracteristicilor produsului), solicitantul autorizației de introducere pe piață prezintă date care stabilesc utilizarea sigură și eficace a medicamentului, ținând seama de utilizarea sa împreună cu dispozitivul medical. Autoritatea competentă trebuie să evalueze raportul beneficiu-risc al medicamentului ținând seama și de utilizarea medicamentului împreună cu dispozitivul medical.

85. Directiva clarifică, de asemenea, faptul că un dispozitiv medical care face parte dintr-o combinație integrală trebuie să respecte cerințele generale privind siguranța și performanța prevăzute în anexa I la Regulamentul (UE) 2017/745 al Parlamentului European și al Consiliului ([30]). Un dispozitiv medical utilizat exclusiv cu un dispozitiv medical trebuie să îndeplinească toate cerințele Regulamentului (UE) 2017/745. Un medicament utilizat exclusiv cu un dispozitiv medical care nu este auxiliar în raport cu cel al dispozitivului medical respectă cerințele prezentei directive și ale [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit], ținând seama de utilizarea sa împreună cu dispozitivul medical, fără a aduce atingere cerințelor specifice din Regulamentul (UE) 2017/745.

86. Pentru toate aceste produse (combinații integrale ale unui medicament cu un dispozitiv medical, medicamente utilizate exclusiv cu dispozitive medicale și combinații ale unui medicament cu un alt produs decât un dispozitiv medical), autoritatea competentă ar trebui, de asemenea, să poată solicita solicitantului autorizației de introducere pe piață să transmită orice informație suplimentară necesară, iar solicitantul autorizației de introducere pe piață ar trebui să aibă obligația de a prezenta orice astfel de informație solicitată. Pentru medicamentele utilizate exclusiv cu un dispozitiv medical care nu este auxiliar în raport cu cel al dispozitivului medical, solicitantul autorizației de introducere pe piață prezintă, de asemenea, la cererea autorității competente, orice informație suplimentară referitoare la dispozitivul medical, ținând seama de utilizarea acestuia împreună cu medicamentul și care este relevantă pentru monitorizarea post-autorizare a medicamentului, fără a aduce atingere cerințelor specifice ale [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit].

87. Pentru combinația integrală a unui medicament cu un dispozitiv medical și pentru combinațiile unui medicament cu un alt produs decât un dispozitiv medical, titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să poarte, de asemenea, responsabilitatea generală pentru întregul produs în ceea ce privește conformitatea medicamentului cu cerințele prezentei directive și ale [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit] și ar trebui să asigure coordonarea fluxului de informații între sectoare pe parcursul procedurii de evaluare și al ciclului de viață al medicamentului.

88. Pentru a asigura calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului în toate etapele de fabricație și distribuție, titularul autorizației de introducere pe piață este responsabil, atunci când este necesar, să depisteze o substanță activă, un excipient sau orice altă substanță care a fost utilizată la fabricarea medicamentului și care este destinată să facă parte din medicament sau care se preconizează că va fi prezentă în medicament, de exemplu impurități, produse de degradare sau contaminanți.

([30]) Regulamentul (UE) 2017/745 al Parlamentului European și al Consiliului din 5 aprilie 2017 privind dispozitivele medicale, de modificare a Directivei 2001/83/CE, a Regulamentului (CE) nr. 178/2002 și a Regulamentului (CE) nr. 1223/2009 și de abrogare a Directivelor 90/385/CEE și 93/42/CEE ale Consiliului (JO L 117, 5.5.2017, p. 1).

89. În interesul sănătății publice, titularii de autorizații de introducere pe piață ar trebui să fie în măsură să asigure trasabilitatea oricărei substanțe utilizate, destinate sau preconizate a fi prezente într-un medicament în toate etapele de fabricație și distribuție și să identifice orice persoană fizică sau juridică de la care au fost furnizate aceste substanțe. Prin urmare, ar trebui puse la dispoziție proceduri și sisteme pentru a furniza aceste informații în cazul în care acestea ar fi necesare din punctul de vedere al calității, siguranței sau eficacității medicamentelor.

90. Este recunoscut faptul că dezvoltarea produselor farmaceutice este un domeniu în care nici știința, nici tehnologia nu rămân pe loc. În ultimele decenii au apărut categorii noi de medicamente, de la medicamente biologice la medicamente biosimilare sau medicamente pentru terapie avansată sau fagoterapii. În unele cazuri, aceste categorii de produse pot necesita norme adaptate pentru a ține seama pe deplin de caracteristicile lor specifice. Din acest motiv, un cadru juridic orientat spre viitor ar trebui să includă dispoziții care să permită astfel de cadre adaptate, sub rezerva unor criterii stricte și a unei împuterniciri acordate de Comisie pe baza contribuției științifice a Agenției Europene pentru Medicamente.

91. Adaptările pot implica cerințe adaptate, îmbunătățite, eliminate sau amânate în comparație cu medicamentele standard. Acestea ar putea include, în special, modificări ale cerințelor din dosar pentru astfel de medicamente, modul în care solicitanții demonstrează calitatea, siguranța și eficacitatea acestora sau controale de fabricație adaptate și cerințe privind bunele practici de fabricație, precum și metode de control suplimentare înainte și în timpul administrării și utilizării lor. Cu toate acestea, adaptările nu ar trebui să depășească ceea ce este necesar pentru atingerea obiectivului de adaptare la caracteristicile specifice.

92. Pentru a spori gradul de pregătire și capacitatea de reacție la amenințările la adresa sănătății, în special la apariția rezistenței la antimicrobiene, pot fi relevante cadre adaptate pentru a facilita schimbarea rapidă a compoziției antimicrobienelor în vederea menținerii eficacității acestora. Utilizarea platformelor consacrate ar permite adaptarea eficientă și în timp util a medicamentelor respective la contextul clinic.

93. Pentru a optimiza utilizarea resurselor atât pentru solicitanții de autorizații de introducere pe piață, cât și pentru autoritățile competente și pentru a evita duplicarea evaluării substanțelor active chimice din medicamente ***care include terapiile celulare și genetice***, solicitanții de autorizații de introducere pe piață ar trebui să se poată baza pe un certificat de dosar standard al substanței active sau pe o monografie a Farmacopeii Europene, în loc să prezinte datele relevante solicitate în conformitate cu anexa II. Agenția poate acorda un certificat de dosar standard al substanței active în cazurile în care datele relevante privind substanța activă în cauză nu sunt deja acoperite de o monografie a Farmacopeii europene sau de un alt certificat de dosar standard al substanței active. Comisia ar trebui să fie împuternicită să stabilească procedura de evaluare unică a dosarului standard al unei substanțe active. Pentru a optimiza în continuare utilizarea resurselor, Comisia ar trebui să fie împuternicită să permită utilizarea unui sistem de certificare și pentru dosarele standard ~~de calitate~~ suplimentare***, inclusiv dosarele standard de calitate***, de exemplu pentru substanțe active, altele decât substanțele active chimice, sau pentru alte substanțe prezente sau utilizate la fabricarea unui medicament, necesare în conformitate cu anexa II, de exemplu în cazul excipienților, al adjuvanților, al ***materiilor prime, al vectorilor virali și al altor materiale de start, al mediilor de creștere, al*** precursorilor radiofarmaceutici și al substanțelor active intermediare noi, atunci când substanța intermediară este ea însăși o substanță activă chimică sau este utilizată în conjugare cu o substanță biologică***, precum și pentru materii prime și materiale de start folosite pentru fabricarea terapiei celulare și a terapiei genetice***. **[AM 62]**

94. Din motive de sănătate publică și de consecvență juridică și în vederea reducerii sarcinii administrative și a îmbunătățirii previzibilității pentru agenții economici, modificările de orice fel ale autorizațiilor de introducere pe piață ar trebui să facă obiectul unor norme armonizate.

95. Condițiile unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament pot fi modificate după acordarea acesteia. Deși elementele esențiale ale unei modificări sunt prevăzute în prezenta directivă, Comisia ar trebui să fie împuternicită să completeze aceste elemente prin stabilirea unor elemente necesare suplimentare, să adapteze sistemul la progresul științific și tehnologic, inclusiv la digitalizare, și să se asigure că se evită sarcinile administrative inutile atât pentru titularii autorizațiilor de introducere pe piață, cât și pentru autoritățile competente.

96. Progresele științifice și tehnologice în ceea ce privește analiza datelor și infrastructura de date oferă un sprijin valoros pentru dezvoltarea, autorizarea și supravegherea medicamentelor. Transformarea digitală a afectat procesul decizional în materie de reglementare, făcând să se bazeze mai mult pe date și multiplicând posibilitățile autorităților de reglementare de a avea acces la dovezi, pe parcursul întregului ciclu de viață al unui medicament.

Prezenta directivă recunoaște capacitatea autorităților competente ale statelor membre de a accesa și de a analiza datele prezentate independent de solicitantul autorizației de introducere pe piață sau de titularul autorizației de introducere pe piață. Pe această bază, autoritățile competente din statele membre ar trebui să ia inițiativa de a actualiza rezumatul caracteristicilor produsului în cazul în care datele noi privind eficacitatea sau siguranța afectează raportul beneficiu-risc al unui medicament.

97. Accesul la datele individuale ale pacienților din studiile clinice într-un format structurat care să permită efectuarea de analize statistice este valoros pentru a ajuta autoritățile de reglementare să înțeleagă dovezile prezentate și pentru a contribui la procesul decizional de reglementare cu privire la raportul beneficiu-risc al unui medicament. Introducerea unei astfel de posibilități în legislație este importantă pentru a permite în continuare evaluări beneficiu-risc bazate pe date în toate etapele ciclului de viață al unui medicament. Prin urmare, prezenta directivă împuternicește autoritățile competente din statele membre să solicite astfel de date în cadrul evaluării cererilor inițiale de autorizare a introducerii pe piață și celor ulterioare introducerii pe piață. Dată fiind natura sensibilă a datelor privind sănătatea, autoritățile competente ar trebui să își protejeze operațiunile de prelucrare și să se asigure că acestea respectă principiile legalității, echității, transparenței, limitării scopului, reducerii la minim a datelor, exactității, limitării legate de stocare, integrității și confidențialității privind protecția datelor. Dacă, în sensul prezentei directive, este necesar să se prelucreze date cu caracter personal, o astfel de prelucrare ar trebui realizată în conformitate cu dreptul Uniunii privind protecția datelor cu caracter personal. Orice prelucrare de date cu caracter personal în temeiul prezentei directive ar trebui să se efectueze în conformitate cu Regulamentul (UE) 2016/679 ([31]) și cu Regulamentul (UE) 2018/1725 ([32]) al Parlamentului European și al Consiliului.

98. Normele de farmacovigilență sunt necesare pentru protecția sănătății publice deoarece acestea permit prevenirea, depistarea și evaluarea reacțiilor adverse la medicamentele introduse pe piața Uniunii, în măsura în care profilul complet de siguranță al medicamentelor nu poate fi cunoscut decât după ce acestea au fost introduse pe piață.

99. Pentru a asigura siguranța medicamentelor și după introducerea lor pe piață, este necesar să se asigure adaptarea continuă a sistemelor de farmacovigilență ale Uniunii ținând seama de progresele științifice și tehnice.

100. Este necesar să se țină seama de schimbările care apar în urma armonizării internaționale a definițiilor, terminologiei și a evoluțiilor tehnologice în domeniul farmacovigilenței.

101. Utilizarea tot mai largă a rețelelor electronice pentru comunicarea informațiilor privind reacțiile adverse la medicamentele comercializate în Uniune urmărește să ofere autorităților competente posibilitatea de a avea acces la informații în același timp. ***În acest sens, statele membre ar trebui să încerce să informeze direct părțile interesate care raportează reacții adverse în cazul în care există informații actualizate privind profilul de siguranță al medicamentelor.*** **[AM 63]**

102. Este în interesul Uniunii să se asigure că sistemele de farmacovigilență pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată sunt compatibile cu cele pentru medicamentele autorizate prin alte proceduri.

103. Titularii de autorizații de introducere pe piață ar trebui să fie responsabili de farmacovigilența continuă pentru medicamentele pe care le introduc pe piață.

104. Utilizarea coloranților în medicamentele de uz uman și veterinar este în prezent reglementată de Directiva 2009/35/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([33]) și limitată la coloranții autorizați în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 1333/2008 al Parlamentului European și al Consiliului privind aditivii alimentari ([34]), pentru care sunt stabilite

([31]) Regulamentul (UE) 2016/679 al Parlamentului European și al Consiliului din 27 aprilie 2016 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Directivei 95/46/CE (Regulamentul general privind protecția datelor) (JO L 119, 4.5.2016, p. 1).

([32]) Regulamentul (UE) 2018/1725 al Parlamentului European și al Consiliului din 23 octombrie 2018 privind protecția persoanelor fizice în ceea ce privește prelucrarea datelor cu caracter personal de către instituțiile, organele, oficiile și agențiile Uniunii și privind libera circulație a acestor date și de abrogare a Regulamentului (CE) nr. 45/2001 și a Deciziei nr. 1247/2002/CE (JO L 295, 21.11.2018, p. 39).

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

([34]) Regulamentul (CE) nr. 1333/2008 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 2008 privind aditivii alimentari (JO L 354, 31.12.2008, p. 16).

specificații în Regulamentul (UE) nr. 231/2012 al Comisiei ([35]). Utilizările altor excipienți decât coloranții în medicamente fac obiectul normelor Uniunii privind medicamentele și sunt evaluate ca parte a profilului general de beneficii ale unui medicament.

105. Experiența a demonstrat necesitatea de a menține într-o anumită măsură principiul utilizării în medicamente a coloranților autorizați ca aditivi alimentari. Cu toate acestea, este, de asemenea, oportun să se prevadă o evaluare specifică pentru utilizarea coloranților în medicamente atunci când un aditiv alimentar este eliminat de pe lista de aditivi alimentari a Uniunii. Prin urmare, în acest caz specific, EMA ar trebui să efectueze propria evaluare a utilizării coloranților în medicamente, ținând seama de avizul EFSA și de dovezile științifice care stau la baza acestuia, precum și de orice dovezi științifice suplimentare și acordând o atenție deosebită utilizării în medicamente. EMA ar trebui, de asemenea, să fie responsabilă de urmărirea oricăror dovezi științifice privind coloranții reținuți numai pentru utilizarea specifică în medicamente. Prin urmare, este necesară abrogarea Directivei 2009/35/CE.

106. În ceea ce privește supravegherea și inspecțiile, fabricarea și importul de materii prime sau de substanțe intermediare și, de asemenea, de excipienți funcționali se află sub supraveghere datorită acțiunii lor auxiliare substanței active și impactului lor posibil asupra calității, siguranței și eficacității medicamentelor.

107. Scopul principal al oricărei reglementări în materie de producere și distribuție a medicamentelor trebuie să fie protecția sănătății publice.

108. Se recomandă ca supravegherea și controlul fabricării și distribuției medicamentelor în statele membre să fie asigurate de către reprezentanți oficiali ai autorității competente care îndeplinesc condițiile minime de calificare în acest domeniu.

109. Pot exista cazuri în care etapele de fabricație sau de testare a medicamentelor trebuie să se realizeze în locuri apropiate de pacienți, de exemplu medicamente pentru terapie avansată cu termen de valabilitate scurt. În aceste de cazuri, este posibil ca aceste etape de fabricație sau de testare să trebuiască să fie descentralizate în mai multe amplasamente pentru a ajunge la pacienți din întreaga Uniune. În cazul în care etapele de fabricație sau de testare sunt descentralizate, ele ar trebui efectuate sub responsabilitatea persoanei calificate dintr-un amplasament central autorizat***. În plus, pentru a asigura buna funcționare a amplasamentelor descentralizate din acest cadru cu activitățile relevante pentru alte cadre juridice ale Uniuni, autoritățile competente ale statelor membre care supraveghează amplasamentul descentralizat ar trebui să își coordoneze activitățile și sarcinile de supraveghere cu autoritățile relevante responsabile cu supravegherea activităților de fabricație sau de testare în temeiul altor acte ale Uniunii***. Amplasamentele descentralizate nu ar trebui să necesite o autorizație de fabricație separată de cea acordată amplasamentului central relevant, ci ar trebui să fie înregistrate de autoritatea competentă a statului membru în care este stabilit amplasamentul descentralizat. În cazul medicamentelor care conțin, constau sau sunt derivate din SoHO autolog, amplasamentele descentralizate trebuie să fie înregistrate ca entitate SoHO, astfel cum este definită în [Regulamentul SoHO] și în conformitate cu acesta, pentru activitățile de examinare și de evaluare a eligibilității donatorilor, de testare și colectare a donatorilor sau doar pentru colectare în cazul produselor fabricate pentru utilizare autologă. **[AM 64]**

110. Calitatea medicamentelor fabricate sau disponibile în Uniune ar trebui să fie garantată prin impunerea cerinței ca substanțele active utilizate în compoziția lor să fie conforme cu principiile bunelor practici de fabricație referitoare la aceste medicamente. S-a dovedit necesar să se consolideze dispozițiile Uniunii privind inspecțiile și să se alcătuiască o bază de date a Uniunii cu rezultatele acestor inspecții.

111. Verificarea respectării cerințelor legale privind fabricarea, distribuția și utilizarea medicamentelor de către entitățile relevante prin intermediul unui sistem de supraveghere are o importanță fundamentală pentru a asigura realizarea efectivă a obiectivelor prezentei directive. Prin urmare, autoritățile competente ale statelor membre ar trebui să aibă competența de a efectua inspecții la fața locului sau la distanță, în cadrul sistemului de supraveghere în toate etapele de fabricație, distribuție și utilizare a medicamentelor sau a substanțelor active și să se bazeze pe rezultatul inspecțiilor efectuate de autoritățile competente din țări terțe de încredere. Pentru a menține eficacitatea inspecțiilor, autoritățile competente ar trebui să aibă posibilitatea de a efectua inspecții comune și, dacă este necesar, inspecții neanunțate.

([35]) Regulamentul (UE) nr. 231/2012 al Comisiei din 9 martie 2012 de stabilire a specificațiilor pentru aditivii alimentari enumerați în anexele II și III la Regulamentul (CE) nr. 1333/2008 al Parlamentului European și al Consiliului (JO L 83, 22.3.2012, p. 1).

112. Autoritățile competente ar trebui să stabilească frecvența controalelor în funcție de riscul de neconformitate și de nivelul de conformitate estimat pentru diferite situații. Această abordare ar trebui să permită respectivelor autorități competente să aloce resurse pentru cazurile unde riscul este cel mai mare. În unele cazuri, sistemul de supraveghere ar trebui aplicat indiferent de nivelul de risc sau de suspiciunea de neconformitate, de exemplu înainte de acordarea autorizațiilor de fabricație.

113. În cadrul procedurii de „Certificare a adecvării monografiilor din Farmacopeea Europeană", Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și Îngrijirea Sănătății verifică, prin intermediul inspecțiilor, dacă datele prezentate de solicitant, stabilite de Consiliul Europei, confirmă adecvarea monografiilor pentru a controla puritatea chimică, calitatea microbiologică și riscul de EST (dacă este cazul). De asemenea, verifică dacă procesul de fabricație respectă bunele practici de fabricație pentru substanțele active. În funcție de rezultatul inspecției, Directoratul European pentru Calitatea Medicamentelor și Asistenței Medicale sau statul membru care participă la inspecție eliberează un certificat de conformitate sau de neconformitate cu bunele practici de fabricație.

114. Fiecare întreprindere care fabrică sau importă medicamente ar trebui să stabilească un mecanism prin care să se asigure că toate informațiile furnizate cu privire la un medicament sunt conforme cu condițiile de utilizare aprobate.

115. Se recomandă armonizarea condițiilor care reglementează eliberarea medicamentelor către populație.

116. În această privință, persoanele care se deplasează pe teritoriul Uniunii au dreptul să transporte o cantitate rezonabilă de medicamente, procurate în mod legal, pentru uzul lor personal. De asemenea, ar trebui să existe posibilitatea ca o persoană stabilită într-un stat membru să primească, dintr-un alt stat membru, o cantitate rezonabilă de medicamente pentru uzul său personal.

117. În temeiul [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit], anumite medicamente fac obiectul unei autorizații de introducere pe piață a Uniunii. În acest context, trebuie să se stabilească regimul prescripției medicamentelor care fac obiectul unei autorizații de introducere pe piață a Uniunii. În consecință, este necesar să se stabilească criteriile pe baza cărora se vor adopta deciziile la nivelul Uniunii.

118. Prin urmare, este oportun să se armonizeze principiile de bază aplicabile regimului prescripției medicamentelor în Uniune sau în statul membru în cauză, luând în același timp ca punct de plecare principiile deja stabilite cu privire la acest subiect de către Consiliul Europei, precum și lucrările de armonizare finalizate în cadrul Organizației Națiunilor Unite în ceea ce privește substanțele psihotrope sau narcotice – Convenția unică a Organizației Națiunilor Unite din 1961 asupra stupefiantelor și Convenția din 1971 asupra substanțelor psihotrope.

119. Multe operații care presupun distribuția angro a medicamentelor se pot desfășura simultan în mai multe state membre.

120. Este necesară exercitarea controlului asupra întregului lanț de distribuție a medicamentelor, de la fabricarea sau importul acestora în Uniune până la eliberarea lor către populație, astfel încât să se asigure depozitarea, transportul și manipularea acestor produse în condiții corespunzătoare. Măsurile care ar trebui adoptate în acest sens vor facilita în mare măsură retragerea produselor necorespunzătoare de pe piață și vor permite demersuri mai eficiente împotriva produselor contrafăcute.

121. Persoanele implicate în distribuția angro a medicamentelor ar trebui să dețină o autorizație specială. Farmaciștii și persoanele autorizate să elibereze medicamente către populație și care se limitează la activitatea respectivă ar trebui să fie exceptați de la obținerea acestei autorizații. Cu toate acestea, este necesar, pentru controlul întregului lanț de distribuție a medicamentelor, ca farmaciștii și persoanele autorizate să elibereze medicamente către populație să țină evidența tranzacțiilor cu produsele recepționate.

122. Pentru obținerea autorizației de introducere pe piață trebuie să se îndeplinească anumite condiții esențiale și fiecare stat membru în cauză răspunde de asigurarea îndeplinirii acestor condiții. Fiecare stat membru trebuie să recunoască autorizațiile acordate de alte state membre.

123. Anumite state membre impun anumite obligații de serviciu public comercianților angro care furnizează medicamente farmaciștilor și persoanelor autorizate să elibereze medicamente către populație. Statele membre respective ar trebui să aibă posibilitatea de a continua să impună aceste obligații comercianților angro stabiliți pe teritoriul lor. Statele membre respective ar trebui, de asemenea, să poată impune obligațiile menționate și

comercianților angro din alte state membre, cu condiția ca aceste obligații să nu fie mai stricte decât cele impuse propriilor comercianți angro și cu condiția ca aceste obligații să fie justificate din considerente de protecție a sănătății publice și să fie proporționale cu obiectivul acestei protecții.

***(123a) Farmaciștii și alți profesioniști din domeniul sănătății au un rol important în asistența medicală primară, mai ales acela de a prepara, a elibera și a vinde medicamente de care au nevoie pacienții, de a oferi recomandări cu privire la utilizarea corectă a acestora și la posibilele efecte adverse și de a oferi ajutor pacienților care suferă de boli acute și cronice. În mediul spitalicesc, farmaciștii oferă chiar consultații farmaceutice și elaborează planuri farmaceutice personalizate, în cooperare cu alți profesioniști din domeniul sănătății, cu pacienții și cu îngrijitorii. Farmaciștii din spitale și cei din comunitate ar putea juca un rol semnificativ în utilizarea prospectelor însoțitoare electronice, precum și în înțelegerea informațiilor conținute în prospectele pe suport de hârtie.*** **[AM 65]**

124. Se recomandă stabilirea de norme pentru modul de etichetare și de redactare a prospectelor însoțitoare. ***Prospectul însoțitor trebuie să fie ușor de citit și de înțeles de către utilizatori, în special grupurile-țintă de pacienți, și să nu poată fi șters. Prospectele pentru pacienți se încadrează în categoria citirii consultative, ceea ce înseamnă că informațiile relevante ar trebui găsite fără citirea întregului prospect. Pentru claritate și lizibilitate, prospectul însoțitor poate beneficia de o ierarhie tipografică și de un font lizibil. Modul de redactare ar trebui să urmărească în primul rând funcționalitatea și lizibilitatea, mai degrabă decât estetica.*** **[AM 66]**

125. ***Este esențial să se partajeze informații corecte cu publicul larg pentru a promova încrederea în știință și în sistemul de reglementare și pentru a sprijini educația pacienților și a consumatorilor în domeniul sănătății. Atunci când este relevant, autoritățile competente ar trebui, de asemenea, să partajeze informații actualizate cu profesioniștii din domeniul sănătății, inclusiv cu farmaciștii, și cu comunitatea științifică.*** Dispozițiile care reglementează informațiile furnizate utilizatorilor ar trebui să prevadă un grad ridicat de protecție a consumatorului, pentru a face posibilă utilizarea corectă a medicamentelor pe baza unor informații complete și clare. **[AM 67]**

126. Introducerea pe piață a medicamentelor a căror etichetare și ale căror prospecte însoțitoare respectă dispozițiile prezentei directive nu ar trebui să fie interzisă sau împiedicată din motive privind etichetarea sau prospectele însoțitoare.

127. Utilizarea posibilităților electronice și tehnologice, altele decât prospectele însoțitoare pe suport de hârtie***, care sunt complementare prospectelor pe suport de hârtie esențiale pentru pacienții cu un grad limitat de alfabetizare digitală în domeniul sănătății***, poate facilita accesul la medicamente și distribuția medicamentelor și ar trebui să garanteze întotdeauna o calitate egală sau mai bună a informațiilor pentru toți pacienții în comparație cu informațiile referitoare la produs pe suport de hârtie. ***Este necesar, în acest sens, să se asigure protecția datelor cu caracter personal în conformitate cu Regulamentul (UE) 2016/679 și să se prevină identificarea, crearea de profiluri sau urmărirea persoanelor.*** **[AM 68]**

128. Statele membre au niveluri diferite de alfabetizare digitală și de acces la internet. În plus, nevoile pacienților și ale profesioniștilor din domeniul sănătății pot fi diferite. Prin urmare, este necesar ca statele membre să dispună de o marjă de apreciere în ceea ce privește adoptarea de măsuri care să permită furnizarea electronică a informațiilor referitoare la produs, asigurându-se, în același timp, că niciun pacient nu este lăsat în urmă, ținând seama de nevoile diferitelor categorii de vârstă și de nivelurile diferite de alfabetizare digitală în rândul populației, și asigurându-se că informațiile referitoare la produs sunt ușor accesibile tuturor pacienților. ~~Statele membre~~***Prospectul însoțitor*** ar trebui ***pus la dispoziție în format electronic și inclus pe suport de hârtie, cu excepția cazului în care statul membru decide, în urma unei consultări, să pună la dispoziție numai informațiile***~~să permită treptat posibilitatea informațiilor~~ referitoare la produs în format electronic~~.~~***. Informațiile referitoare la produs în format electronic ar trebui să fie disponibile*** asigurând ~~în același timp~~ respectarea deplină a normelor privind protecția datelor cu caracter personal~~,~~ și să adere la standardele armonizate elaborate la nivelul UE. ***Informațiile în format digital ar trebui să fie ușor accesibile tuturor pacienților. Pe baza constatărilor în urma proiectelor-pilot din spitale, pentru medicamentele care nu sunt destinate autoadministrării de către pacient nu ar trebui să se aplice obligația ca acestea să fie însoțite de prospecte pe suport de hârtie.*** **[AM 69]**

129. ~~În cazul în care~~ Statele membre ~~decid că~~***ar trebui să pună la dispoziție*** prospectul însoțitor ~~ar trebui pus~~***în format electronic și pe suport de hârtie, cu excepția cazului în care statul membru decide să pună*** la dispoziție~~, în principiu,~~ ***numai informațiile referitoare la produs în format electronic. În cazul în care prospectul însoțitor este disponibil*** numai în format electronic, ~~acestea~~***statele membre*** ar trebui, de asemenea, să se asigure că o versiune a prospectului însoțitor pe suport de hârtie este pusă la dispoziție la cerere și fără costuri suplimentare pentru pacienți. De asemenea, acestea ar trebui să se asigure că informațiile în format digital sunt ușor accesibile tuturor pacienților, de exemplu prin includerea în ambalajul exterior al produsului a unui cod de bare care poate fi citit digital, care ar direcționa pacientul către versiunea electronică a prospectului însoțitor. **[AM 70]**

130. Utilizarea ambalajelor multilingve poate fi un instrument pentru accesul la medicamente, în special pentru pieţele mici şi pentru urgenţele de sănătate publică. În cazul în care se utilizează ambalaje multilingve, statele membre pot permite utilizarea pe etichetă şi în prospectul însoţitor a unei limbi oficiale a Uniunii care este înţeleasă în mod obişnuit în statele membre în care este comercializat ambalajul multilingv. ***În timp ce informaţiile în format electronic despre medicamente pot facilita redistribuirea pachetelor între statele membre, cerinţele lingvistice legate de etichetă pot constitui în continuare o provocare. Acordarea unei derogări de la obligaţia privind limba oficială, precum şi obligaţia de a utiliza denumirea generică internaţională a medicamentelor care nu sunt destinate autoadministrării de către pacient, pe lângă furnizarea informaţiilor în format electronic despre medicament, ar putea îmbunătăţi disponibilitatea medicamentelor şi ar permite redistribuirea mai uşoară între statele membre.*** **[AM 71]**

131. Pentru a asigura un nivel ridicat de transparenţă a sprijinului public pentru cercetarea şi dezvoltarea de medicamente, raportarea contribuţiei publice la dezvoltarea unui anumit medicament ar trebui să fie o cerinţă pentru toate medicamentele. Cu toate acestea, având în vedere dificultatea practică de a identifica ***în ţări terţe*** modul în care instrumentele de finanţare publică indirectă, cum ar fi avantajele fiscale, au sprijinit un anumit produs, obligaţia de raportare ***privind sprijinul financiar de la entităţi din afara Uniunii*** ar trebui să se refere numai la sprijinul financiar public direct, cum ar fi granturile sau contractele directe. Prin urmare, fără a aduce atingere normelor privind protecţia datelor confidenţiale şi cu caracter personal, dispoziţiile prezentei directive asigură transparenţa în ceea ce priveşte ~~orice sprijin~~***sprijinul*** financiar direct primit de la orice autoritate publică sau organism public ***sau organizaţie sau fond filantropic sau non-profit*** pentru a desfăşura activităţi de cercetare şi dezvoltare a medicamentelor. **[AM 72]**

132. Pentru a asigura exactitatea informaţiilor puse la dispoziţia publicului de către titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă, informaţiile declarate trebuie să facă obiectul unui audit efectuat de un auditor independent.

133. Pentru a asigura o raportare armonizată şi coerentă a contribuţiei publice la dezvoltarea unui anumit medicament, Comisia ar trebui să poată adopta acte de punere în aplicare pentru a clarifica principiile şi formatul pe care titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă ar trebui să îl respecte atunci când raportează aceste informaţii.

134. Prezenta directivă nu aduce atingere aplicării măsurilor adoptate în temeiul Directivei 2006/114/CE a Parlamentului European şi a Consiliului ([36]) sau al Directivei 2005/29/CE a Parlamentului European şi a Consiliului ([37]). Prin urmare, dispoziţiile privind publicitatea pentru medicamente din prezenta directivă ar trebui să fie considerate, după caz, drept lex specialis în ceea ce priveşte Directiva 2005/29/CE.

135. Publicitatea, chiar şi pentru medicamentele care se eliberează fără prescripţie, ar putea să afecteze sănătatea publică şi ar putea să denatureze concurenţa. Prin urmare, publicitatea pentru medicamente ar trebui să îndeplinească anumite criterii. Persoanele calificate să prescrie, să administreze sau să furnizeze medicamente pot evalua în mod corespunzător informaţiile disponibile în materialele publicitare datorită cunoştinţelor, pregătirii şi experienţei lor. Publicitatea pentru medicamente adresată persoanelor care nu pot evalua corect riscul asociat cu utilizarea acestora poate conduce la utilizarea necorespunzătoare sau excesivă a medicamentului şi poate dăuna sănătăţii publice. Prin urmare, publicitatea destinată publicului larg pentru medicamentele care sunt disponibile numai pe bază de prescripţie medicală ar trebui interzisă. În plus, distribuirea gratuită de mostre către publicul larg în scopuri promoţionale trebuie interzisă, iar teleshoppingul pentru medicamente este interzis în temeiul Directivei 2010/13/UE a Parlamentului European şi a Consiliului ([38]). Ar trebui să se prevadă posibilitatea de a furniza, în anumite condiţii restrictive, mostre gratuite de medicamente persoanelor calificate să le prescrie sau să le elibereze, astfel încât acestea să se poată familiariza cu noile produse şi să acumuleze experienţă în administrarea acestora.

([36]) Directiva 2006/114/CE a Parlamentului European şi a Consiliului din 12 decembrie 2006 privind publicitatea înşelătoare şi comparativă (JO L 376, 27.12.2006, p. 21).

([37]) Directiva 2005/29/CE a Parlamentului European şi a Consiliului din 11 mai 2005 privind practicile comerciale neloiale ale întreprinderilor de pe piaţa internă faţă de consumatori şi de modificare a Directivei 84/450/CEE a Consiliului, a Directivelor 97/7/CE, 98/27/CE şi 2002/65/CE ale Parlamentului European şi ale Consiliului şi a Regulamentului (CE) nr. 2006/2004 al Parlamentului European şi al Consiliului („Directiva privind practicile comerciale neloiale") (JO L 149, 11.6.2005, p. 22).

([38]) Directiva 2010/13/UE a Parlamentului European şi a Consiliului din 10 martie 2010 privind coordonarea anumitor dispoziţii stabilite prin acte cu putere de lege sau acte administrative în cadrul statelor membre cu privire la furnizarea de servicii mass-media audiovizuale (Directiva serviciilor mass-media audiovizuale) (JO L 095, 15.4.2010, p. 1).

***(135a) Informarea clară, imparțială și independentă a publicului de către profesioniștii din domeniul sănătății cu privire la un medicament și la utilizarea corectă a acestuia poate juca un rol important în informarea cetățenilor și în combaterea dezinformării, în special în timpul urgențelor sanitare, cum ar fi pandemia de COVID-19. Statele membre ar trebui să se asigure că profesioniștii din domeniul sănătății nu sunt împiedicați în capacitatea lor de a distribui informații clare, imparțiale și independente, fie în cadrul unei conversații directe cu un pacient, fie în cadrul unei comunicări mai ample.*** **[AM 73]**

136. Publicitatea pentru medicamente ar trebui să vizeze difuzarea de informații obiective și imparțiale cu privire la medicament. În acest scop, este interzis în mod expres să se evidențieze în mod negativ un alt medicament sau să se sugereze că medicamentul promovat ar putea fi mai sigur sau mai eficient decât un alt medicament. Compararea medicamentelor ar trebui permisă numai dacă aceste informații sunt enumerate în rezumatul caracteristicilor ***pentru indicațiile și populațiile de pacienți relevante în cazul*** medicamentului care face obiectul publicității. Această interdicție se referă la orice medicament, inclusiv medicamentele biosimilare și, prin urmare, ar fi înșelător să se facă referire în publicitate la faptul că un medicament biosimilar nu ar fi interschimbabil cu medicamentul biologic original sau cu un alt medicament biosimilar cu același medicament biologic original. Norme suplimentare stricte privind publicitatea negativă și comparativă a medicamentelor concurente vor interzice afirmațiile care pot induce în eroare persoanele calificate să le prescrie, să le administreze sau să le elibereze. **[AM 74]**

137. Difuzarea informațiilor care încurajează achiziționarea de medicamente ar trebui să fie luată în considerare în cadrul conceptului de publicitate pentru medicamente, chiar și în cazul în care informațiile respective nu se referă la un anumit medicament, ci la medicamente nespecificate.

138. Publicitatea pentru medicamente ar trebui să fie supravegheată în condiții stricte și în mod eficient și adecvat. În această privință ar trebui să se facă trimitere la mecanismele de monitorizare stabilite în Directiva 2006/114/CE.

***(138a) Din cauza acoperirii mondiale a platformelor de comunicare socială, pacienții și consumatorii sunt din ce în ce mai expuși la practicile promoționale în cadrul cărora se recurge la celebrități pentru a face publicitate medicamentelor. Comisia ar trebui să evalueze expunerea la publicitatea și promovarea farmaceutică online și impactul acesteia și să adopte norme specifice pentru a reglementa această publicitate și aceste practici promoționale.*** **[AM 75]**

139. Reprezentanții de vânzări medicali au un rol important în promovarea medicamentelor. În consecință, trebuie să fie prevăzute anumite obligații pentru aceștia, în special obligația de a prezenta persoanelor vizitate un rezumat al caracteristicilor produselor.

***(139a) Chiar și stimulentele cele mai mici pot conduce la decizii părtinitoare în comportamentul de prescriere al medicilor. Prin urmare, pentru a evita conflictele de interese, statele membre ar trebui să mențină un registru de transparență privind transferul de valoare în ceea ce privește activitățile publicitare ce vizează persoane calificate să prescrie medicamente. Comisia ar trebui să creeze un portal web pe care să publice toate registrele naționale de transferuri de valoare către persoane calificate să prescrie medicamente.*** **[AM 76]**

140. „Medicamentele combinate” inovatoare și alte medicamente dezvoltate sunt complexe în ceea ce privește compoziția și administrarea lor. Prin urmare, pe lângă persoanele calificate să prescrie medicamente, și persoanele calificate să administreze medicamente trebuie să fie familiarizate cu toate caracteristicile acestor medicamente, în special cu administrarea și utilizarea în condiții de siguranță, inclusiv cu instrucțiunile complete pentru pacienți. În acest scop, informațiile privind medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală sunt, de asemenea, permise în mod clar persoanelor calificate să le administreze.

141. Persoanele calificate să prescrie, să administreze sau să elibereze medicamente ar trebui să aibă acces la o sursă neutră și obiectivă de informații cu privire la produsele disponibile pe piață. Este, cu toate acestea, responsabilitatea statelor membre să adopte măsurile necesare în acest scop, având în vedere situația proprie specifică.

142. Pentru a se asigura că informațiile privind utilizarea medicamentelor la copii sunt luate în considerare în mod corespunzător în momentul acordării autorizației de introducere pe piață, este, prin urmare, necesar să se introducă o cerință pentru medicamentele noi sau atunci când se elaborează indicații pediatrice ale unor produse deja autorizate protejate printr-un brevet sau un certificat suplimentar de protecție să se prezinte fie rezultatele studiilor realizate la populația pediatrică, în conformitate cu un plan de investigație pediatrică aprobat, fie dovada obținerii unei derogări sau a unei amânări, la momentul completării cererii de introducere pe piață sau a unei

cereri o nouă indicație terapeutică, a unei noi forme farmaceutice sau a unei noi căi de administrare. Pentru a se asigura că datele care susțin autorizația de introducere pe piață cu privire la utilizarea unui produs la copii, autoritățile competente responsabile de autorizarea unui medicament ar trebui să verifice conformitatea cu planul de investigație pediatrică convenit și orice derogări și amânări în etapa de validare a cererilor de introducere pe piață.

143. Pentru a oferi profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților informații privind utilizarea sigură și eficace a medicamentelor la populația pediatrică, rezultatele studiilor efectuate în conformitate cu un plan de investigație pediatrică, indiferent dacă sprijină sau nu utilizarea medicamentului la copii și adolescenți, ar trebui incluse informații adecvate în rezumatul caracteristicilor produsului și, dacă este cazul, în prospectul însoțitor. Informațiile privind derogările ar trebui, de asemenea, să fie incluse în informațiile referitoare la produs. Atunci când au fost respectate toate măsurile din planul de investigație pediatrică, acest lucru ar trebui consemnat în autorizația de introducere pe piață și ar trebui ca ulterior să constituie temeiul acordării de recompense întreprinderilor.

144. Datele și informațiile relevante colectate prin intermediul studiilor clinice efectuate înainte de introducerea în Uniune a unui regulament privind medicamentele de uz pediatric și primite de autoritățile competente ar trebui evaluate fără întârzieri nejustificate și luate în considerare pentru eventuala modificare a autorizațiilor de introducere pe piață existente.

145. În vederea asigurării unor condiții uniforme pentru punerea în aplicare a ~~acestui regulament~~***prezentei directive***, Comisiei ar trebui să-i fie conferite competențe de executare. Respectivele competențe ar trebui să fie exercitate în conformitate cu Regulamentul (UE) nr. 182/2011 al Parlamentului European și al Consiliului ([39]). **[AM 77]**

146. Având în vedere necesitatea de a reduce timpul general de aprobare a medicamentelor, intervalul de timp dintre avizul Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP) și decizia finală privind orice decizie a Comisiei privind autorizațiile naționale de introducere pe piață, în special pentru sesizări, ar trebui redus, în principiu, la 46 de zile.

147. Pe baza avizului agenției, Comisia ar trebui să adopte o decizie cu privire la sesizare prin intermediul unor acte de punere în aplicare. În cazuri justificate, Comisia poate returna avizul în vederea unei examinări suplimentare sau se poate abate, în decizia sa, de la avizul agenției. Ținând seama de necesitatea de a pune rapid medicamentele la dispoziția pacienților, ar trebui recunoscut faptul că președintele Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman va utiliza mecanismele disponibile în temeiul Regulamentului 182/2011 și, în special, posibilitatea de a obține avizul comitetelor prin procedură scrisă și în termene rapide care, în principiu, nu vor depăși 10 zile calendaristice.

148. Comisia ar trebui împuternicită să adopte orice modificări se dovedesc necesare în anexa II, pentru a ține seama de progresele științifice și tehnice.

149. Pentru a completa sau a modifica anumite elemente neesențiale ale prezentei directive, competența de a adopta acte în conformitate cu articolul 290 din TFUE ar trebui delegată Comisiei în ceea ce privește precizarea procedurii de examinare a aplicării certificatului de dosar standard al substanței active, publicarea unor astfel de certificate, procedura de modificare a dosarului standard al substanței active și a certificatului acestuia, accesul la dosarul standard al substanței active și la raportul său de evaluare; specificarea dosarelor standard ~~de calitate~~ suplimentare pentru a furniza informații cu privire la o componentă a unui medicament, procedura de examinare a aplicării unui certificat de dosar standard de calitate ***sau a unui certificat de dosar standard al tehnologiei unei platforme***, publicarea unor astfel de certificate, procedura de modificare a dosarului standard ~~de calitate~~ și a certificatului acestuia, precum și accesul la dosarul standard ~~de calitate~~ și la raportul său de evaluare; determinarea situațiilor în care pot fi necesare studii de eficacitate post-autorizare; specificarea categoriilor de medicamente cărora li s-ar putea acorda o autorizație de introducere pe piață sub rezerva unor obligații specifice și specificarea procedurilor și a cerințelor pentru acordarea unei astfel de autorizații de introducere pe piață și pentru reînnoirea acesteia; specificarea derogărilor de la modificări și a categoriilor în care ar trebui clasificate modificările și stabilirea procedurilor de examinare a cererilor de modificare a condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață, precum și specificarea condițiilor și a procedurilor de cooperare cu țări terțe și organizații internaționale pentru examinarea cererilor de astfel de modificări. Este deosebit de important ca, în cursul activității sale pregătitoare, Comisia să

([39]) Regulamentul (UE) nr. 182/2011 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 februarie 2011 de stabilire a normelor și principiilor generale privind mecanismele de control de către statele membre al exercitării competențelor de executare de către Comisie (JO L 55, 28.2.2011, p. 13).

organizeze consultări adecvate, inclusiv la nivel de experți, și ca respectivele consultări să se desfășoare în conformitate cu principiile stabilite în Acordul interinstituțional din 13 aprilie 2016 privind o mai bună legiferare ([40]). În special, pentru a asigura participarea egală la pregătirea actelor delegate, Parlamentul European și Consiliul primesc toate documentele în același timp cu experții din statele membre, iar experții acestora au acces sistematic la reuniunile grupurilor de experți ale Comisiei însărcinate cu pregătirea actelor delegate. **[AM 78]**

150. Prezenta directivă urmărește să permită accesul corect la asistență medicală preventivă și la tratamentul medical în condițiile stabilite de legislațiile și practicile naționale, precum și să asigure un nivel ridicat de protecție a sănătății umane în definirea și punerea în aplicare a tuturor politicilor și activităților Uniunii, astfel cum se prevede la articolul 35 din Carta drepturilor fundamentale a Uniunii Europene.

151. Întrucât obiectivele prezentei directive, și anume stabilirea unor norme privind medicamentele care să asigure protecția sănătății publice și a mediului, precum și funcționarea pieței interne, nu pot fi realizate în mod satisfăcător de către statele membre, deoarece normele naționale ar conduce la o pierdere a armonizării, la accesul inegal al pacienților la medicamente și la bariere în calea pieței interne, dar, având în vedere efectele sale, acestea pot fi realizate mai bine la nivelul Uniunii, aceasta poate adopta măsuri, în conformitate cu principiul subsidiarității, astfel cum este prevăzut la articolul 5 din Tratatul privind Uniunea Europeană. În conformitate cu principiul proporționalității, prevăzut la articolul menționat anterior, prezenta directivă nu depășește ceea ce este necesar pentru atingerea obiectivelor respective.

152. În conformitate cu Declarația politică comună din 28 septembrie 2011 a statelor membre și a Comisiei privind documentele explicative ([41]), statele membre s-au angajat ca, în cazuri justificate, să transmită alături de notificarea măsurilor lor de transpunere și unul sau mai multe documente care să explice relația dintre componentele unei directive și părțile corespunzătoare din instrumentele naționale de transpunere. În ceea ce privește prezenta directivă, legiuitorul consideră că transmiterea unor astfel de documente este justificată.

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

Capitolul I:

Obiect, domeniu de aplicare și definiții

*Articolul 1*

Obiectul și domeniul de aplicare

(1) Prezenta directivă stabilește norme pentru introducerea pe piață, fabricarea, importul, exportul, furnizarea, distribuția, farmacovigilența, controlul și utilizarea medicamentelor de uz uman.

(2) Prezenta directivă se aplică medicamentelor de uz uman destinate introducerii pe piață ***în statele membre***. **[AM 79]**

(3) În plus față de produsele menționate la alineatul (2), capitolul XI se aplică, de asemenea, materiilor prime, substanțelor active, excipienților și produselor intermediare.

~~(4)~~**4.** În cazurile în care, ținând seama de toate caracteristicile sale, un produs se încadrează în definiția unui „medicament” și în definiția unui produs reglementat de alte acte legislative ale Uniunii și există un conflict între prezenta directivă și alte acte legislative ale Uniunii, prevalează dispozițiile prezentei directive.

***În cazurile în care, ținând seama de toate caracteristicile sale, apar întrebări cu privire la statutul de reglementare al unei substanțe sau al unui produs, autoritatea competentă sau, în cazul unei autorizații centralizate de introducere pe piață, agenția consultă alte organisme consultative și de reglementare relevante în vederea luării unei decizii cu privire la statutul de reglementare al substanței sau al produsului în cauză. În orice decizie cu privire la o astfel de chestiune, autoritatea competentă sau agenția pune la dispoziția publicului opiniile altor autorități sau organisme consultate.*** **[AM 80]**

([40]) JO L 123, 12.5.2016, p. 1.
([41]) JO C 369, 17.12.2011, p. 14.

(5) Prezenta directivă nu se aplică:

(a) medicamentelor preparate în farmacie după o prescripție medicală pentru un anumit pacient („preparat magistral”);

(b) medicamentelor preparate într-o farmacie în conformitate cu o farmacopee și destinate furnizării directe către pacienți deserviți de farmacia respectivă ***sau către o altă farmacie care intenționează să livreze medicamentul direct pacientului*** („preparat oficinal”); **[AM 81]**

(c) medicamentelor pentru investigație clinică, astfel cum sunt definite la articolul 2 punctul 5 din Regulamentul (UE) nr. 536/2014.***;***

***(ca) medicamentelor preparate în prealabil, în cazuri justificate în mod corespunzător, de către secția farmaceutică a unui spital („preparat spitalicesc”) și livrate pe bază de prescripție medicală unuia sau mai multor pacienți de către secția farmaceutică a spitalului.*** **[AM 82]**

(6) Medicamentele menționate la alineatul (5) ~~litera (a)~~***literele (a) și (b)*** pot fi preparate în prealabil, în cazuri justificate în mod corespunzător, de către o farmacie care deservește un spital, pe baza estimărilor privind prescripțiile medicale din cadrul spitalului respectiv pentru următoarele șapte zile ***sau, în cazuri justificate corespunzător pe baza stabilității medicamentului, într-un termen diferit***. **[AM 83]**

(7) Statele membre iau măsurile necesare pentru a dezvolta producția și utilizarea medicamentelor derivate din substanțe de origine umană provenite din donații voluntare neplătite***, în conformitate cu Regulamentul (UE) 2024/1938.*** **[AM 84]**

(8) Prezenta directivă și toate regulamentele la care aceasta face referire nu aduc atingere aplicării legislației naționale care interzice sau restricționează folosirea oricărui tip specific de substanță de origine umană sau celule animale sau vânzarea, furnizarea sau folosirea medicamentelor care conțin, sunt alcătuite sau derivate din aceste celule animale sau substanțe de origine umană, pe motive care nu fac obiectul legislației Uniunii menționate anterior. Statele membre transmit Comisiei legislația națională în cauză.

(9) Dispozițiile prezentei directive nu afectează competențele autorităților statelor membre cu privire la stabilirea prețurilor medicamentelor sau la includerea acestora în domeniul de aplicare al programelor naționale de asigurări de sănătate, elaborate pe baza condițiilor de sănătate, economice și sociale.

(10) Prezenta directivă nu aduce atingere aplicării legislației naționale care interzice sau restricționează următoarele:

~~(a) vânzarea, furnizarea sau utilizarea medicamentelor anticoncepționale sau abortive;~~ **[AM 85]**

(b) utilizarea oricărui tip specific de substanță de origine umană sau de celule animale, din motive care nu sunt reglementate de legislația Uniunii menționată anterior;

(c) vânzarea, furnizarea sau folosirea medicamentelor care conțin, sunt alcătuite sau derivate din aceste celule animale sau substanțe de origine umană, din motive care nu fac obiectul legislației Uniunii.

*Articolul 2*

Medicamente pentru terapie avansată preparate în regim de scutire pentru spitale

(1) Prin derogare de la articolul 1 alineatul (1), numai prezentul articol se aplică medicamentelor pentru terapie avansată preparate în mod excepțional în conformitate cu cerințele stabilite la alineatul (3) și utilizate în același stat membru într-un spital sub responsabilitatea profesională exclusivă a unui medic ***și, după caz, a unui farmacist al spitalului. Pentru ca să fie îndeplinite criteriile referitoare la „în mod excepțional”, scutirea se acordă numai*** pentru a se conforma unei prescripții medicale individuale pentru un produs personalizat***, cu scopul de a satisface nevoile speciale ale*** ~~destinat~~ unui anumit pacient („medicamente pentru terapie avansată preparate în regim de scutire pentru spitale”). **[AM 86]**

(2) Fabricarea unui medicament pentru terapie avansată preparat în regim de scutire pentru spitale necesită o aprobare din partea autorității competente a statului membru („aprobarea scutirii pentru spital”). Statele membre notifică agenției orice astfel de aprobare, precum și modificările ulterioare.

Cererea de aprobare a scutirii pentru spitale se depune la autoritatea competentă a statului membru în care se află spitalul. ***Cererea include dovezi privind calitatea, siguranța și eficacitatea preconizată a medicamentelor pentru terapie avansată preparate în temeiul scutirii pentru spitale.*** **[AM 87]**

(3) Statele membre se asigură că medicamentele pentru terapie avansată preparate în regim de scutire pentru spitale respectă ~~cerințele~~***bunele practici de preparare în domeniul farmaceutic care sunt adaptate la procesele spitalicești, fiind totodată*** echivalente cu bunele practici de fabricație și ~~cu~~ trasabilitatea pentru medicamentele pentru terapie avansată menționate la articolele 5 și, respectiv, 15 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 ***al Parlamentului European și al Consiliului*** ([42]), precum și ~~cerințele~~***cerințe*** de farmacovigilență echivalente cu cele prevăzute la nivelul Uniunii în temeiul [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit]. ***Acest lucru include inspecții la fața locului, precum și planuri de trasabilitate și de farmacovigilență și evaluarea datelor preclinice și clinice generate de solicitant.*** **[AM 88]**

(4) Statele membre se asigură că datele privind utilizarea, siguranța și eficacitatea medicamentelor pentru terapie avansată preparate în regim de scutire pentru spitale***, precum și datele relevante din cadrul monitorizării pacienților suficient timp după administrarea medicamentului de terapie avansată*** sunt colectate și raportate de către titularul autorizației de scutire pentru spitale autorității competente a statului membru cel puțin o dată pe an***. Datele sunt colectate și raportate într-un mod structurat și standardizat care să permită extragerea unor rezultate și concluzii solide, fiabile și comparabile***. Autoritatea competentă a statului membru revizuiește aceste date și verifică conformitatea medicamentelor pentru terapie avansată preparate în regim de scutire pentru spitale cu cerințele menționate la alineatul (3). ***Autoritățile competente se asigură că instituțiile non-profit și cele academice beneficiază de consiliere științifică și în materie de reglementare pentru a se asigura mecanisme de raportare adecvate.*** **[AM 89]**

(5) În cazul în care o aprobare de scutire pentru spitale este revocată din motive de siguranță sau eficacitate, autoritatea competentă a statului membru care a aprobat scutirea pentru spitale informează agenția și autoritățile competente ale celorlalte state membre.

(6) Autoritatea competentă a statului membru transmite anual agenției datele referitoare la utilizarea, siguranța și eficacitatea unui medicament pentru terapie avansată preparat în regim de scutire pentru spitale. Agenția, în colaborare cu autoritățile competente ale statelor membre și cu Comisia, creează și menține***, prin actualizări periodice,*** un registru al acestor date***, precum și al informațiilor privind autorizarea, suspendarea sau retragerea aprobărilor de scutire pentru spitale, care se actualizează periodic. Registrul este pus la dispoziția publicului, cu excepția datelor cu caracter personal și a informațiilor confidențiale din punct de vedere comercial.*** **[AM 90]**

(7) Comisia adoptă acte de punere în aplicare pentru a preciza următoarele:

~~(a) detalii privind cererea de aprobare a scutirii pentru spitale menționată la alineatul (1) al doilea paragraf, inclusiv dovezi privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor pentru terapie avansată preparate în regim de scutire pentru spitale în vederea autorizării și modificările ulterioare;~~ **[AM 91]**

(b) formatul pentru colectarea și raportarea datelor menționate la alineatul (4);

(c) modalitățile de schimb de cunoștințe între titularii de autorizații de scutire pentru spitale din același stat membru sau din state membre diferite;

***(ca) modalitățile pentru îndrumarea entităților academice și a altor entități non-profit cu privire la cerințele clauzei referitoare la scutirea pentru spitale.*** **[AM 92]**

~~(d) modalitățile de preparare și utilizare a medicamentelor pentru terapie avansată în regim de scutire pentru spitale în mod excepțional.~~ **[AM 93]**

Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2).

***Până la... [24 de luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive], Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a completa prezentă directivă stabilind:***

***(a) detalii privind cererea de aprobare a scutirii pentru spitale menționată la alineatul (1) al doilea paragraf, inclusiv dovezi privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor pentru terapie avansată preparate în regim de scutire pentru spitale în vederea autorizării și modificările ulterioare;***

***(b) modalitățile pentru o punere în aplicare armonizată a preparării și utilizării medicamentelor pentru terapie avansată în regim de scutire pentru spitale în mod excepțional.*** **[AM 94]**

([42]) Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European ~~și~~***și*** al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 324, 10.12.2007, p. 1).

(8) Agenția prezintă Comisiei un raport privind experiența dobândită în urma aprobărilor de scutire pentru spitale pe baza contribuțiilor statelor membre și a datelor menționate la alineatul (4). ***Raportul se pune la dispoziția publicului.*** Primul raport este prezentat la trei ani de la [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive] și apoi o dată la cinci ani. **[AM 95]**

***(8a) Prin derogare de la alineatul (1), statele membre pot autoriza schimbul transfrontalier de medicamente pentru terapie avansată preparate în regim de scutire pentru spitale în cazuri justificate de o nevoie medicală și dacă nu există alte soluții pentru pacientul individual. Un al doilea medic și un farmacist al spitalului din statul membru de destinație sunt desemnați să dețină responsabilitatea profesională exclusivă în privința utilizării și colectării datelor de monitorizare pentru medicamentul pentru terapie avansată. Informațiile privind schimbul transfrontalier sunt transmise autorităților competente din ambele state membre și sunt partajate în registrul public menționat la alineatul (6) de către autoritatea competentă din statul membru de origine al medicamentului pentru terapie avansată.*** **[AM 96]**

*Articolul 3*

Excepții în anumite circumstanțe

(1) Pentru a răspunde unor nevoi speciale, un stat membru poate exclude din domeniul de aplicare al prezentei directive medicamentele furnizate ca răspuns la o comandă bona fide, pregătite în conformitate cu specificațiile unui profesionist din domeniul sănătății autorizat și destinate utilizării de către un pacient individual aflat sub responsabilitatea sa personală directă ***sau pregătite în conformitate cu specificațiile unei autorități competente***. Cu toate acestea, în acest caz, statele membre încurajează ***și creează canale prin care*** profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții să raporteze datele privind siguranța utilizării unor astfel de produse autorității competente a statului membru, în conformitate cu articolul 97. **[AM 97]**

Pentru medicamentele alergenice furnizate în conformitate cu prezentul alineat, autoritățile competente ale statului membru pot solicita prezentarea informațiilor relevante în conformitate cu anexa II.

(2) Fără a aduce atingere articolului 30 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], statele membre pot autoriza temporar utilizarea și distribuția unui medicament neautorizat ca răspuns la o răspândire prezumată sau confirmată a unor agenți patogeni, toxine, agenți chimici sau radiații nucleare care ar putea provoca vătămări.

(3) Statele membre se asigură că răspunderea civilă sau administrativă a titularilor autorizației de introducere pe piață, a fabricanților și a profesioniștilor din domeniul sănătății nu este angajată pentru niciuna dintre consecințele care decurg fie din utilizarea unui medicament în afara indicațiilor terapeutice autorizate, fie din utilizarea unui medicament neautorizat, în cazul în care această utilizare este recomandată sau cerută de o autoritate competentă ca răspuns la răspândirea prezumată sau confirmată a unor agenți patogeni, toxine, agenți chimici sau radiații nucleare care ar putea provoca vătămări. Aceste dispoziții se aplică independent de acordarea sau neacordarea unei autorizații de introducere pe piață naționale sau centralizate.

(4) Răspunderea pentru produsele cu defecte, astfel cum se prevede în [Directiva 85/374/CEE ([43]) a Consiliului – OP: de înlocuit referința cu noul instrument COM(2022) 495 atunci când este adoptat], nu este afectată de alineatul (3).

*Articolul 4*

Definiții

(1) În scopul prezentei directive, se aplică următoarele definiții:

1. „medicament” înseamnă orice substanță sau combinație de substanțe care îndeplinește cel puțin una dintre următoarele condiții:

   (a) orice substanță sau combinație de substanțe care este prezentată ca având proprietăți de tratare sau prevenire a bolilor umane sau

([43]) Directiva 85/374/CEE Consiliului din 25 iulie 1985 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre cu privire la răspunderea pentru produsele cu defect (JO L 210, 7.8.1985, p. 29).

(b) orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi folosită la om sau îi poate fi administrată fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical;

2. „substanță" înseamnă orice substanță, indiferent de originea acesteia, care poate fi:

(a) umană, de exemplu țesuturi și celule, sânge uman, secreții umane și produse derivate din sânge uman;

(b) animală, de exemplu animale întregi, organe animale și părți ale acestora, țesuturi și celule de origine animală, secreții animale, toxine, extracte, sânge de origine animală și produse din sânge de origine animală;

(c) vegetală, de exemplu plante, inclusiv alge, părți de plante, secreții și exsudate ale plantelor, extracte;

(d) substanțe chimice, și anume elemente, substanțe chimice existente în natură și produse chimice de transformare chimică sau de sinteză;

(e) microorganisme, de exemplu bacterii, virusuri și protozoare;

(f) ciuperci, inclusiv microciuperci (levură);

3. „substanță activă" înseamnă orice substanță sau amestec de substanțe destinat(ă) a fi utilizat(ă) la fabricarea unui medicament și care, prin utilizarea în procesul de fabricație, devine un ingredient activ al produsului respectiv, destinat să exercite o acțiune farmacologică, imunologică sau metabolică în vederea restabilirii, corectării sau modificării funcțiilor fiziologice sau destinat punerii unui diagnostic medical;

4. „materie primă" înseamnă orice material din care se produce sau se extrage o substanță activă;

5. „excipient" înseamnă orice ingredient al unui medicament care nu este substanța activă;

6. „excipient funcțional" înseamnă un excipient care contribuie la performanța unui medicament sau o îmbunătățește sau care efectuează o acțiune auxiliară celei a substanței active, dar care nu are o contribuție terapeutică în sine;

7. „medicament pentru terapie avansată" înseamnă un medicament pentru terapie avansată astfel cum este definit la articolul 2 punctul 1 litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007;

8. „alergen" înseamnă orice medicament destinat identificării sau inducerii unei modificări specifice dobândite a răspunsului imunitar la un alergen;

9. „autorități competente" înseamnă agenția și autoritățile competente ale statelor membre;

10. „agenție" înseamnă Agenția Europeană pentru Medicamente;

11. „nonclinic" înseamnă un studiu sau un test efectuat in vitro***, ex vivo***, in silico sau in chemico sau un test non-uman in vivo legat de investigarea siguranței și a eficacității unui medicament. Un astfel de test poate include bioteste celulare umane simple și complexe, sisteme microfiziologice, inclusiv de tipul organ-on-chip, modelarea computerizată ***și alte metode in silico***, alte metode de testare care nu se bazează pe biologia umană sau care se bazează pe biologia umană***, inclusiv modele care se bazează pe ouă ale speciilor acvatice și specii de nevertebrate,*** și teste pe animale; **[AM 98]**

12. „medicament de referință" înseamnă un medicament care este sau a fost autorizat în Uniune în temeiul articolului 5, în conformitate cu articolul 6;

13. „medicament generic" înseamnă un medicament care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca și medicamentul de referință;

14. „medicament biologic" înseamnă un medicament a cărui substanță activă este produsă sau extrasă dintr-o sursă biologică și care, din cauza complexității sale, a caracterizării sale și a determinării calității sale, poate necesita o combinație de teste fizico-chimico-biologice, împreună cu strategia sa de control;

15. „scrisoare de acces" înseamnă un document original, semnat de proprietarul datelor sau de reprezentantul acestuia, care stipulează că datele pot fi utilizate în folosul unei părți terțe de o autoritate competentă sau de Comisie în scopurile prevăzute de prezenta directivă;

16. „medicament combinat cu doză fixă" înseamnă un medicament care constă într-o combinație de substanțe active destinate introducerii pe piață ca formă farmaceutică unică;

17. „pachet de medicamente multiple” înseamnă un pachet care conține mai multe medicamente sub o singură denumire inventată și care este destinat a fi utilizat într-un tratament medical în care medicamentele individuale din pachet sunt administrate simultan sau secvențial în scopuri medicale;

18. „produs radiofarmaceutic” înseamnă orice medicament care, atunci când este pregătit pentru utilizare, conține încorporați în scopuri medicale unul sau mai mulți radionuclizi (izotopi radioactivi);

19. „generator de radionuclizi” înseamnă orice sistem care conține un radionuclid părinte fixat, care servește la producerea unui radionuclid fiică, obținut prin eluție sau prin orice altă metodă și care este utilizat într-un produs radiofarmaceutic;

20. „kit” înseamnă orice preparat ce urmează să fie reconstituit sau combinat cu radionuclizi în produsul radiofarmaceutic final, în mod obișnuit înaintea administrării acestuia;

21. „precursor radionuclidic” înseamnă orice alt radionuclid produs pentru radiomarcarea unei alte substanțe înainte de administrare;

22. „antimicrobian” înseamnă orice medicament cu acțiune directă asupra microorganismelor, utilizat pentru tratamentul sau prevenirea infecțiilor sau a bolilor infecțioase, care include antibiotice, antivirale ~~și,~~ antifungice ***și antiprotozoare***; **[AM 99]**

23. „combinație integrală a unui medicament cu un dispozitiv medical” înseamnă o combinație a unui medicament cu un dispozitiv medical, astfel cum este definit în Regulamentul (UE) 2017/745, și în care:

    (a) cele două formează un produs integral și în care acțiunea medicamentului este principală și nu auxiliară celei a dispozitivului medical sau

    (b) medicamentul este destinat administrării prin dispozitivul medical, iar cele două sunt introduse pe piață astfel încât să formeze un singur produs integral care este destinat exclusiv utilizării în combinația respectivă și în care dispozitivul medical nu este reutilizabil;

24. „medicamente combinate pentru terapie avansată” înseamnă un produs astfel cum este definit la articolul 2 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, inclusiv atunci când un medicament pentru terapie genică face parte din medicamentul combinat pentru terapie avansată;

25. „medicament utilizat exclusiv cu un dispozitiv medical” înseamnă un medicament prezentat într-un pachet împreună cu un dispozitiv medical sau care urmează să fie utilizat împreună cu un dispozitiv medical specific, astfel cum este definit în Regulamentul (UE) 2017/745, și menționat în rezumatul caracteristicilor produsului;

26. „combinație a unui medicament cu un alt produs decât un dispozitiv medical” înseamnă o combinație a unui medicament cu un alt produs decât un dispozitiv medical [astfel cum este definit în Regulamentul (UE) 2017/745 ***și în Regulamentul (UE) 2017/746 al Parlamentului European și al Consiliului*** ([44])] și în care cele două produse sunt destinate utilizării în respectiva combinație în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului; **[AM 100]**

27. „medicament imunologic” înseamnă:

    (a) orice vaccin sau produs alergen sau

    (b) orice medicament care constă în toxine sau seruri utilizate pentru a produce imunitate pasivă sau pentru a diagnostica starea de imunitate;

28. „vaccin” înseamnă orice medicament destinat să genereze un răspuns imunitar pentru prevenirea, inclusiv profilaxia post-expunere, și pentru tratarea bolilor cauzate de un agent infecțios;

29. „medicament pentru terapie genică” înseamnă un medicament~~, cu excepția vaccinurilor împotriva bolilor infecțioase, care conține sau constă în:~~ ***de tip 1 sau de tip 2;***

    ~~(a) o substanță sau o combinație de substanțe destinate să editeze genomul gazdă într-un mod specific secvențial sau care conțin sau constau în celule supuse unei astfel de modificări sau~~

    ~~(b) un acid nucleic recombinant sau sintetic utilizat la om sau administrat acestuia în vederea reglării, înlocuirii sau adăugării unei secvențe genetice care mediază efectul acestuia prin transcrierea sau traducerea materialelor genetice transferate sau care conțin sau constau în celule supuse acestor modificări;~~ **[AM 101]**

([44]) ***Regulamentul (UE) 2017/746 al Parlamentului European și al Consiliului din 5 aprilie 2017 privind dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro și de abrogare a Directivei 98/79/CE și a Deciziei 2010/227/UE a Comisiei (JO L 117, 5.5.2017, p. 176).***

***29a. „medicament pentru terapie genică de tip 1" înseamnă un medicament care conține sau constă într-o substanță sau o combinație de substanțe care editează genomul gazdă într-un mod specific secvențial sau care conțin sau constau în celule supuse unei astfel de modificări;*** **[AM 102]**

***29b. „medicament pentru terapie genică de tip 2" înseamnă un medicament, cu excepția vaccinurilor împotriva bolilor infecțioase, care conține sau constă într-un acid nucleic recombinant sau sintetic utilizat la om sau administrat acestuia în vederea reglării, înlocuirii sau adăugării unei secvențe genetice care mediază efectul acestuia prin transcrierea sau traducerea materialelor genetice transferate sau care conțin sau constau în celule supuse acestor modificări;*** **[AM 103]**

30. „medicament pentru terapie celulară somatică" înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

(a) conține sau se compune din celule sau țesuturi care au fost supuse unei manipulări substanțiale astfel încât caracteristicile biologice, funcțiile fiziologice sau proprietățile structurale relevante pentru utilizarea clinică specifică au fost modificate sau din celule sau țesuturi care nu sunt destinate utilizării pentru aceeași (aceleași) funcție (funcții) esențială (esențiale) la primitor și la donator;

(b) este prezentat ca având proprietăți sau este utilizat la sau administrat acestuia pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticarea unei boli prin acțiunea farmacologică, imunologică sau metabolică a celulelor și țesuturilor sale.

În sensul literei (a), nu sunt considerate manipulări substanțiale în special manipulările enumerate în anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1394/2007;

***30a. „tehnologia platformei" înseamnă o tehnologie sau un ansamblu de tehnologii care sunt cuprinzătoare, bine caracterizate, reproductibile și sunt utilizate pentru a sprijini dezvoltarea, procesul de fabricație, controlul calității sau testarea medicamentelor sau a componentelor acestora, care se bazează pe cunoștințe anterioare și sunt stabilite în conformitate cu aceleași principii științifice de bază;*** **[AM 104]**

***30b. „dosar standard al tehnologiei platformei" înseamnă un document, elaborat de proprietarul tehnologiei platformei, care conține date referitoare la o tehnologie a platformei pentru care există o certitudine științifică rezonabilă că principiile științifice de bază, în temeiul cărora este stabilită tehnologia platformei, rămân neschimbate pentru diferitele medicamente și se aplică indiferent de componentele adăugate platformei pentru un medicament;*** **[AM 105]**

31. „medicament derivat din SoHO, altul decât medicamentele pentru terapie avansată" înseamnă orice medicament care conține, constă în sau provine dintr-o substanță de origine umană (SoHO), astfel cum este definită în regulament [Regulamentul SoHO], alta decât țesuturile și celulele, care are o consecvență standardizată și este preparat prin:

(a) o metodă care implică un proces industrial care include punerea în comun a donațiilor***, în scopuri care merg dincolo de prelucrarea substanțelor de origine umană pentru concentrate sau pentru inactivarea agenților patogeni sau*** ~~sau~~ **[AM 106]**

(b) un proces care extrage un ingredient activ din substanța de origine umană sau transformă substanța de origine umană prin modificarea proprietăților sale intrinseci;

32. „plan de gestionare a riscurilor" înseamnă o descriere detaliată a sistemului de gestionare a riscurilor;

33. „evaluarea riscurilor de mediu" înseamnă evaluarea riscurilor pentru mediu sau a riscurilor pentru sănătatea publică prezentate de eliberarea medicamentului în mediu ca urmare a ***fabricării,*** utilizării și eliminării medicamentului și identificarea măsurilor de prevenire, limitare și atenuare a riscurilor. Pentru medicamentele cu mod de acțiune antimicrobian, ERM cuprinde, de asemenea, o evaluare a riscului de selecție a rezistenței la antimicrobiene în mediu din cauza fabricării, a utilizării și a eliminării medicamentului respectiv; **[AM 107]**

34. „rezistență la antimicrobiene" înseamnă capacitatea unui microorganism de a supraviețui sau de a crește în prezența unei concentrații de agent antimicrobian care de obicei este suficientă ***sau a fost suficientă în trecut*** pentru a inhiba sau a distruge respectivul microorganism; **[AM 108]**

35. „riscuri legate de folosirea medicamentului" înseamnă orice risc:

(a) pentru sănătatea pacienților sau sănătatea publică, legat de calitatea, siguranța sau eficacitatea medicamentului;

(b) de efecte nedorite ale medicamentului asupra mediului;

(c) de efecte nedorite asupra sănătății publice cauzate de eliberarea medicamentului în mediu, inclusiv rezistența la antimicrobiene;

36. „dosar standard al substanței active” înseamnă un document care conține o descriere detaliată a procesului de fabricație, a controlului calității în timpul fabricației și a validării procesului, întocmit într-un document separat de către producătorul substanței active;

37. „plan de investigație pediatrică” înseamnă un program de cercetare și dezvoltare care vizează asigurarea faptului că sunt generate datele necesare pentru a determina condițiile în care un medicament poate fi autorizat pentru a trata populația pediatrică;

38. „populație pediatrică” înseamnă acea parte a populației cu vârsta cuprinsă între momentul nașterii și 18 ani;

39. „prescripție medicală” înseamnă orice prescripție medicală emisă de o persoană calificată în acest scop;

40. „abuz de medicamente” înseamnă utilizarea excesivă intenționată, permanentă sau sporadică, a medicamentelor, care este însoțită de efecte nocive la nivel fizic sau fiziologic;

41. „raport beneficiu-risc” înseamnă o evaluare a efectelor terapeutice pozitive ale medicamentului în raport cu riscurile menționate la punctul 35 litera (a);

42. „reprezentant al titularului autorizației de introducere pe piață” înseamnă persoana cunoscută în mod obișnuit drept reprezentantul local, desemnată de titularul autorizației de introducere pe piață să îl reprezinte pe titularul autorizației de introducere pe piață în statul membru în cauză;

43. „prospect însoțitor” înseamnă informații destinate utilizatorului, care însoțesc medicamentul;

44. „ambalaj exterior” înseamnă ambalajul în care se introduce ambalajul direct;

45. „ambalaj direct” înseamnă recipientul sau orice altă formă de ambalaj aflată în contact direct cu medicamentul;

46. „etichetă” înseamnă informațiile de pe ambalajul direct sau de pe ambalajul exterior;

47. „denumire a medicamentului” înseamnă denumirea, care poate fi fie o denumire inventată ce nu se poate confunda cu denumirea comună, fie o denumire comună sau științifică însoțită de marca comercială sau de numele titularului autorizației de introducere pe piață;

48. „denumire comună” înseamnă denumirea comună internațională recomandată de Organizația Mondială a Sănătății pentru o substanță activă;

49. „concentrație a medicamentului” înseamnă conținutul de substanțe active dintr-un medicament, exprimat în cantitate pe unitatea dozată, pe unitatea de volum sau pe unitatea de greutate, în funcție de forma de dozaj;

50. „medicament falsificat” înseamnă orice medicament pentru care se prezintă în mod fals:

    (a) identitatea, inclusiv ambalajul și etichetarea, denumirea sau compoziția în ceea ce privește oricare dintre ingredientele sale, inclusiv excipienții sau concentrația ingredientelor respective;

    (b) sursa, inclusiv producătorul, țara de fabricație, țara de origine, titularul autorizației de introducere pe piață sau

    (c) istoricul, inclusiv înregistrările și documentele referitoare la canalele de distribuție utilizate;

    Această definiție nu include deficiențele calitative neintenționate și nu aduce atingere încălcărilor drepturilor de proprietate intelectuală;

51. „urgență de sănătate publică” înseamnă o urgență de sănătate publică recunoscută la nivelul Uniunii de către Comisie în temeiul articolului 23 alineatul (1) din Regulamentul (UE) 2022/2371 al Parlamentului European și al Consiliului ([45]);

52. „entitate care nu desfășoară o activitate economică” înseamnă orice persoană fizică sau juridică care nu este angajată într-o activitate economică și care:

    (a) nu este o întreprindere sau nu este controlată de o întreprindere și

    (b) nu a încheiat niciun acord cu nicio întreprindere privind sponsorizarea sau participarea la dezvoltarea medicamentului;

53. „microîntreprinderi, întreprinderi mici și mijlocii” înseamnă microîntreprinderi, întreprinderi mici și mijlocii astfel cum sunt definite la articolul 2 din Recomandarea 2003/361/CE a Comisiei ([46]);

([45]) Regulamentul (UE) 2022/2371 al Parlamentului European și al Consiliului din 23 noiembrie 2022 privind amenințările transfrontaliere grave pentru sănătate și de abrogare a Deciziei nr. 1082/2013/UE (JO L 314, 6.12.2022, p. 26).

([46]) Recomandarea Comisiei din 6 mai 2003 privind definirea microîntreprinderilor și a întreprinderilor mici și mijlocii, (JO L 124, 20.5.2003, p. 36).

54. „modificare” sau „modificare a condițiilor unei autorizații de introducere pe piață” înseamnă orice modificare a:

(a) conținutului informațiilor și al documentelor menționate la articolul 6 alineatul (2), la articolele 9-14, la articolul 62, în anexa I și anexa II la acesta, precum și la articolul 6 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] sau

(b) a condițiilor deciziei de acordare a autorizației de introducere pe piață pentru un medicament, incluzând rezumatul caracteristicilor produsului și orice condiții, obligații sau restricții care afectează autorizația de introducere pe piață sau modificări ale etichetei sau ale prospectului însoțitor generate de modificarea rezumatului caracteristicilor produsului;

55. „studiu de siguranță post-autorizare” înseamnă orice studiu referitor la un medicament autorizat, efectuat cu scopul identificării, caracterizării sau cuantificării riscurilor din punct de vedere al siguranței, confirmând profilul de siguranță al medicamentului, sau cu scopul de a măsura eficiența măsurilor de gestionare a riscurilor;

56. „sistem de farmacovigilență” înseamnă un sistem utilizat de titularul autorizației de introducere pe piață și de statele membre pentru a îndeplini sarcinile și responsabilitățile prevăzute în capitolul IX și menite să monitorizeze siguranța medicamentelor autorizate și să detecteze orice variație a raportului riscuri/beneficii;

57. „dosar standard al sistemului de farmacovigilență” înseamnă o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență utilizat de titularul autorizației de introducere pe piață în legătură cu unul sau mai multe medicamente autorizate;

58. „sistem de gestionare a riscurilor” înseamnă un set de activități de farmacovigilență și intervenții menite să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să minimizeze riscurile în legătură cu un medicament, inclusiv evaluarea eficienței acestor intervenții;

59. „reacție adversă” înseamnă un răspuns nociv și neintenționat determinat de un medicament;

60. „reacție adversă gravă” înseamnă o reacție adversă care poate cauza moartea, pune în pericol viața, necesită spitalizarea bolnavului sau prelungirea spitalizării în curs, duce la o invaliditate sau incapacitate durabilă sau importantă sau constă în anomalii sau malformații congenitale;

61. „reacție adversă neprevăzută” înseamnă o reacție adversă, a cărei natură, severitate sau evoluție nu corespunde informațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului;

62. „~~medicament~~***produs*** homeopat” înseamnă orice medicament preparat din substanțe denumite materii prime homeopate în conformitate cu o procedură de fabricație homeopate descrisă în Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, în farmacopeile utilizate oficial în statele membre în prezent; **[AM 109]**

63. „medicament tradițional din plante” înseamnă un medicament din plante care îndeplinește condițiile prevăzute la articolul 134 alineatul (1);

64. „medicament din plante” înseamnă orice medicament ce conține ca ingrediente active exclusive una sau mai multe substanțe din plante sau unul sau mai multe preparate din plante sau una sau mai multe astfel de substanțe din plante în combinație cu unul sau mai multe preparate din plante;

65. „substanțe din plante” înseamnă toate plantele, părțile din plante, algele, ciupercile, lichenii, în principal întregi, fragmentate sau tăiate, sub o formă neprelucrată, de obicei uscată sau proaspătă, iar anumite exsudate care nu au fost supuse unui tratament specific sunt, de asemenea, considerate substanțe din plante. Substanțele din plante sunt definite cu exactitate de partea din plantă folosită și de denumirea botanică potrivit sistemului binom (genul, specia, varietatea și autorul);

66. „preparate din plante” înseamnă preparatele obținute prin supunerea substanțelor din plante unor tratamente precum extracția, distilarea, presarea, fracționarea, purificarea, concentrarea sau fermentarea, inclusiv substanțe din plante mărunțite sau sub formă de pudră, tincturi, extracte, uleiuri esențiale, sucuri obținute prin presare și exsudate prelucrate;

67. „medicament tradițional din plante corespondent” înseamnă un medicament tradițional din plante care conține aceleași substanțe active, indiferent de excipienții utilizați, același scop preconizat sau un scop similar, o concentrație și o posologie echivalente și o cale de administrare identică sau similară cu medicamentul tradițional din plante pentru care se depune cererea;

68. „distribuție angro de medicamente” înseamnă toate activitățile care constau în achiziționarea, deținerea, furnizarea sau exportul de medicamente, cu sau fără scop lucrativ, cu excepția furnizării de medicamente către populație. Aceste activități se efectuează de către producători sau depozitarii acestora, importatori, alți distribuitori angro sau de către farmaciști și persoanele autorizate sau care au dreptul să elibereze medicamente către populația din statele membre în cauză;

69. „intermediere de medicamente” înseamnă toate activitățile conexe vânzării sau achiziționării de medicamente, cu excepția distribuției angro, care nu includ manipularea fizică și constau în negocierea independentă și în numele unei alte persoane juridice sau fizice;

70. „obligație de serviciu public” înseamnă obligația de a asigura, în mod permanent, o gamă adecvată de medicamente care să răspundă necesităților unei zone geografice determinate și de a livra pe întreg spațiul respectiv cantitățile solicitate în cel mai scurt termen. **[AM 110 - *Nu privește versiunea în limba română.*]**

(2) Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a modifica definițiile de la alineatul (1) punctele 2-6, punctele 8, 14, punctele 16-~~31~~***28 și punctul 30***, având în vedere progresele tehnice și științifice și ținând seama de definițiile convenite la nivelul Uniunii și la nivel internațional, fără a extinde domeniul de aplicare al definițiilor. **[AM 11]**

Capitolul II

Cerințe privind cererile de autorizații naționale și centralizate de introducere pe piață

Secțiunea 1

Dispoziții generale

*Articolul 5*

Autorizațiile de introducere pe piață

(1) Un medicament se introduce pe piața unui stat membru numai în cazul în care autoritățile competente ale unui stat membru au acordat o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu capitolul III („autorizație națională de introducere pe piață”) sau a fost acordată o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] („autorizația centralizată de introducere pe piață”).

(2) În cazul în care o autorizație inițială de introducere pe piață a fost acordată în conformitate cu alineatul (1), pentru orice evoluție privind medicamentul care face obiectul autorizației, cum ar fi indicații terapeutice, concentrații, forme farmaceutice, căi de administrare, prezentări suplimentare, precum și orice modificări ale autorizației de introducere pe piață, se acordă, de asemenea, o autorizație în conformitate cu alineatul (1) sau aceasta este inclusă în autorizația inițială de introducere pe piață. Se consideră că toate aceste autorizații de introducere pe piață aparțin aceleiași autorizații generale de introducere pe piață, în special în scopul cererilor de autorizații de introducere pe piață în temeiul articolelor 9-12, inclusiv în ceea ce privește expirarea perioadei de protecție normativă a datelor pentru cererile care utilizează un medicament de referință.

*Articolul 6*

Cerințe generale pentru cererile de autorizație de introducere pe piață

(1) Pentru a obține o autorizație de introducere pe piață, o cerere de autorizație de introducere pe piață în format electronic se depune la autoritatea competentă în cauză într-un format comun. Agenția pune la dispoziție acest format după consultarea statelor membre.

(2) Cererea de autorizație de introducere pe piață include datele și documentația enumerate în anexa I, prezentate în conformitate cu anexa II.

***(2a) O autorizație de introducere pe piață poate fi acordată pentru un medicament pe baza unui dosar standard al substanței active, a unui dosar standard de calitate suplimentar sau a unui dosar standard al tehnologiei platformei, în cazul în care există un astfel de dosar și este menționat în cerere.*** **[AM 112]**

(3) Documentele și informațiile privind rezultatele testelor farmaceutice și nonclinice și ale studiilor clinice menționate în anexa I sunt însoțite de rezumate detaliate în conformitate cu articolul 7 și de date neprelucrate justificative.

(4) Sistemul de gestionare a riscurilor menționat în anexa I este proporțional atât cu riscurile identificate și cu riscurile potențiale ale medicamentului ***pentru sănătatea umană sau pentru mediu***, cât și cu necesitatea de a dispune de date de siguranță post-autorizare. **[AM 113]**

(5) Cererea de autorizație de introducere pe piață pentru un medicament care nu este autorizat în Uniune la data intrării în vigoare a prezentei directive și pentru indicații terapeutice noi, inclusiv indicații pediatrice, forme farmaceutice noi, concentrații noi și căi de administrare noi ale medicamentelor autorizate care sunt protejate fie printr-un certificat suplimentar de protecție în temeiul [Regulamentului (CE) nr. 469/2009 – OP: de înlocuit referința cu un nou instrument atunci când este adoptat], fie printr-un brevet care îndeplinește condițiile pentru acordarea certificatului suplimentar de protecție, include una dintre următoarele:

(a) rezultatele tuturor studiilor efectuate și detalii ale tuturor informațiilor colectate, în conformitate cu un plan de investigație pediatrică aprobat;

(b) o decizie a agenției de acordare a unei derogări specifice produsului în temeiul articolului 75 alineatul (1) din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit];

(c) o decizie a agenției de acordare a unei derogări pentru categorii în temeiul articolului 75 alineatul (2) din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit];

(d) o decizie a agenției de acordare a unei amânări în temeiul articolului 81 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit];

(e) o decizie a agenției adoptată în consultare cu Comisia în temeiul articolului 83 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] de derogare temporară de la dispoziția menționată la literele (a)-(d) de mai sus în cazul urgențelor sanitare.

Documentele prezentate în temeiul literelor (a)-(d) vizează, în mod cumulativ, toate subgrupurile populației pediatrice.

***În lipsa unui plan de investigație pediatrică în conformitate cu primul paragraf litera (a) sau în cazul în care nu s-a efectuat un studiu comparativ în acest sens, se prezintă o justificare și, după caz, se obțin și dovezi din studiile pe termen lung ulterioare introducerii pe piață.*** **[AM 114]**

(6) Dispozițiile alineatului (5) nu se aplică medicamentelor autorizate în temeiul articolelor 9, 11, 13, al articolelor 125-141 și medicamentelor autorizate în temeiul articolelor 10 și 12 care nu sunt protejate nici printr-un certificat suplimentar de protecție în temeiul [Regulamentului (CE) nr. 469/2009 – OP: de înlocuit referința cu un nou instrument atunci când este adoptat], nici printr-un brevet care îndeplinește condițiile pentru acordarea certificatului suplimentar de protecție.

(7) Solicitantul autorizației de introducere pe piață demonstrează că principiul înlocuirii, reducerii și îmbunătățirii testării pe animale în scopuri științifice a fost aplicat în conformitate cu Directiva 2010/63/UE în ceea ce privește orice studiu efectuat pe animale în sprijinul cererii.

Solicitantul autorizației de introducere pe piață nu efectuează teste pe animale în cazul în care sunt disponibile metode de testare care nu recurg la animale, satisfăcătoare din punct de vedere științific. ***Dacă nu sunt disponibile metode de testare care nu recurg la animale, satisfăcătoare din punct de vedere științific, solicitanții care folosesc testarea pe animale se asigură că principiul înlocuirii, reducerii și îmbunătățirii testării pe animale în scopuri științifice a fost aplicat în conformitate cu Directiva 2010/63/UE în ceea ce privește orice studiu efectuat pe animale în scopul susținerii cererii.*** **[AM 115]**

*Articolul 7*

Verificarea de către experți

(1) Solicitantul autorizației de introducere pe piață se asigură că rezumatele detaliate menționate la articolul 6 alineatul (3) au fost întocmite și semnate de experți cu calificările tehnice sau profesionale necesare înainte ca acestea să fie transmise autorităților competente. Calificările tehnice sau profesionale ale experților sunt prezentate într-un scurt curriculum vitae.

(2) Experții menționați la alineatul (1) justifică orice utilizare a literaturii științifice în temeiul articolului 13 în conformitate cu cerințele stabilite în anexa II.

*Articolul 8*

Medicamente fabricate în afara Uniunii

Statele membre iau măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că:

(a) autoritățile competente din statele membre verifică capacitatea producătorilor și a importatorilor de medicamente provenind din țări terțe de a desfășura procesul de fabricație în conformitate cu informațiile prezentate în anexa I sau de a efectua controale în conformitate cu metodele descrise în informațiile care însoțesc cererea în conformitate cu anexa I;

(b) autoritățile competente din statele membre pot permite producătorilor și importatorilor de medicamente provenind din țări terțe, în cazuri justificate, să delege unor părți terțe efectuarea anumitor etape de fabricație sau a anumitor controale menționate la litera (a); în aceste situații, verificările efectuate de către autoritățile competente din statele membre trebuie să aibă loc, de asemenea, în și unitățile desemnate.

Secțiunea 2

Cerințe specifice pentru cererile simplificate de autorizație de introducere pe piață

*Articolul 9*

Cereri privind medicamentele generice

(1) Prin derogare de la articolul 6 alineatul (2), solicitantul unei autorizații de introducere pe piață pentru un medicament generic nu este obligat să furnizeze autorităților competente rezultatele testelor nonclinice și ale studiilor clinice dacă se demonstrează echivalența medicamentului generic cu medicamentul de referință.

(2) În scopul demonstrării echivalenței menționate la alineatul (1), solicitantul prezintă autorităților competente studii de echivalență sau o justificare a motivelor pentru care nu au fost efectuate astfel de studii și demonstrează că medicamentul generic îndeplinește criteriile relevante stabilite în orientările detaliate corespunzătoare.

(3) Alineatul (1) se aplică și în cazul în care medicamentul de referință nu a fost autorizat în statul membru în care se depune cererea pentru medicamentul generic. În acest caz, solicitantul indică în cerere numele statului membru în care medicamentul de referință este sau a fost autorizat. La cererea autorității competente a statului membru în care este depusă cererea, autoritatea competentă a celuilalt stat membru transmite, în termen de o lună, confirmarea că medicamentul de referință este sau a fost autorizat, împreună cu compoziția completă a medicamentului de referință și, după caz, orice altă documentație relevantă.

Diferitele forme farmaceutice orale cu eliberare imediată sunt considerate a fi aceeași formă farmaceutică.

(4) Diferitele săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați provenind dintr-o substanță activă se consideră a fi aceeași substanță activă, în cazul în care proprietățile lor nu diferă în mod semnificativ în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea. În aceste cazuri, solicitantul prezintă informații suplimentare pentru a demonstra că diferitele săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați provenind dintr-o substanță activă nu diferă în mod semnificativ în ceea ce privește proprietățile respective.

(5) În cazul în care există o diferență semnificativă între proprietățile menționate la alineatul (4), solicitantul prezintă informații suplimentare pentru a demonstra siguranța sau eficacitatea diferitelor săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați provenind dintr-o substanță activă autorizată ai medicamentului de referință într-o cerere depusă în temeiul articolului 10.

*Articolul 10*

Cereri privind medicamentele hibride

În cazurile în care medicamentul nu se încadrează în definiția unui medicament generic sau are modificări în ceea ce privește concentrația, forma farmaceutică, calea de administrare sau indicațiile terapeutice, în comparație cu medicamentul de referință, rezultatele testelor nonclinice sau ale studiilor clinice corespunzătoare sunt furnizate autorităților competente în măsura în care este necesar pentru a stabili o legătură științifică cu datele pe care se bazează autorizația de introducere pe piață a medicamentului de referință și pentru a demonstra profilul de siguranță și eficacitate al medicamentului hibrid. ***Agenția adoptă orientări privind testele și studiile clinice adecvate pentru autorizația de introducere pe piață a medicamentelor hibride.*** **[AM 116]**

*Articolul 11*

Cereri privind medicamentele biosimilare

Pentru un medicament biologic care este similar cu un medicament biologic de referință („medicament biosimilar"), rezultatele testelor și studiilor de comparabilitate corespunzătoare sunt puse la dispoziția autorităților competente. Tipul și cantitatea datelor suplimentare care trebuie furnizate trebuie să îndeplinească criteriile relevante prevăzute la anexa II și de orientările detaliate aferente. Nu se furnizează rezultatele altor teste și studii din dosarul medicamentului de referință.

*Articolul 12*

Cereri privind medicamentele biohibride

În cazurile în care medicamentul biosimilar are modificări în ceea ce privește concentrația, forma farmaceutică, calea de administrare sau indicațiile terapeutice, în comparație cu medicamentul biologic de referință (biohibrid), rezultatele testelor nonclinice sau ale studiilor clinice corespunzătoare sunt furnizate autorităților competente în măsura în care este necesar pentru a stabili o legătură științifică cu datele pe care se bazează autorizația de introducere pe piață a medicamentului biologic de referință și pentru a demonstra profilul de siguranță sau eficacitate al medicamentului biosimilar. ***Agenția adoptă orientări privind testele și studiile clinice adecvate pentru autorizația de introducere pe piață a medicamentelor biohibride.*** **[AM 117]**

*Articolul 13*

Cereri bazate pe date bibliografice

În cazurile în care niciun medicament de referință nu este sau nu a fost autorizat pentru substanța activă a medicamentului în cauză, prin derogare de la articolul 6 alineatul (2), solicitantul nu este obligat să furnizeze rezultatele testelor nonclinice sau ale studiilor clinice dacă poate demonstra că substanțele active ale medicamentului au avut o utilizare medicală bine stabilită în Uniune pentru aceeași utilizare terapeutică și aceeași cale de administrare și timp de cel puțin zece ani, cu o eficacitate recunoscută și cu un nivel acceptabil de siguranță în ceea ce privește condițiile prevăzute în anexa II. În acest caz, rezultatele testelor și ale studiilor se înlocuiesc cu date bibliografice corespunzătoare sub formă de literatură științifică. ***Se justifică pertinența literaturii respective pentru medicament.*** **[AM 118]**

*Articolul 14*

Cereri bazate pe consimțământ

După acordarea unei autorizații de introducere pe piață, titularul autorizației de introducere pe piață poate permite, prin scrisoare de acces, utilizarea tuturor documentelor menționate la articolul 6 alineatul (2) în vederea examinării cererilor ulterioare referitoare la alte medicamente care au aceeași compoziție calitativă și cantitativă în ceea ce privește substanțele active și aceeași formă farmaceutică.

Secțiunea 3

Cerințe specifice pentru cererile pentru anumite categorii de medicamente

*Articolul 15*

Medicamentele combinate cu doză fixă, ~~tehnologiile~~***autorizație de introducere pe piață a*** platformei și pachetele de medicamente multiple **[AM 119]**

(1) În cazul în care acest lucru este justificat în scopuri terapeutice, se poate acorda o autorizație de introducere pe piață pentru un medicament combinat cu doză fixă.

(2) Atunci când acest lucru este justificat de scopuri terapeutice, o autorizație de introducere pe piață poate fi acordată~~, în circumstanțe excepționale,~~ pentru un medicament care conține o componentă fixă și o componentă variabilă predefinită pentru a viza, după caz, diferite variante ale unui agent infecțios sau, dacă este necesar, pentru a adapta medicamentul la caracteristicile unui pacient individual sau ale unui grup de pacienți („~~tehnologia~~***autorizația de introducere pe piață a*** platformei"). **[AM 120]**

Un solicitant care intenționează să depună o cerere de autorizație de introducere pe piață pentru un astfel de medicament solicită, în prealabil, acordul din partea autorității competente în cauză privind depunerea unei astfel de cereri.

(3) În cazuri justificate din motive de sănătate publică și în cazul în care substanțele active nu pot fi combinate în cadrul unui medicament combinat cu doză fixă, o autorizație de introducere pe piață poate fi acordată, în circumstanțe excepționale, pentru un pachet de medicamente multiple.

Un solicitant care intenționează să depună o cerere de autorizație de introducere pe piață pentru un astfel de medicament solicită, în prealabil, acordul din partea autorității competente în cauză privind depunerea unei astfel de cereri.

*Articolul 16*

Produse radiofarmaceutice

(1) Este necesară o autorizație de introducere pe piață pentru generatoarele de radionuclizi, kiturile ~~de radionuclizi~~***pentru preparate radiofarmaceutice („kituri")*** și precursorii radionuclidici, cu excepția cazului în care aceștia sunt utilizați ca materie primă, substanță activă sau intermediar al produselor radiofarmaceutice care fac obiectul unei autorizații de introducere pe piață în temeiul articolului 5 alineatul (1). **[AM 121]**

(2) Autorizația de introducere pe piață nu este necesară pentru produsele radiofarmaceutice preparate la momentul utilizării de către o persoană sau de către o unitate autorizată, în conformitate cu legislația națională, să utilizeze aceste produse radiofarmaceutice, în conformitate cu instrucțiunile producătorului, într-un centru sanitar autorizat, și cu condiția să provină exclusiv de la generatori autorizați de radionuclizi, din kituri de radionuclizi sau precursori radionuclidici.

*Articolul 17*

Antimicrobiene

(1) În cazul în care cererea de autorizație de introducere pe piață se referă la un antimicrobian, cererea conține, în plus față de informațiile menționate la articolul 6, următoarele:

(a) un ***plan de*** stewardship antimicrobian ***și de acces la antimicrobiene***, astfel ***cum*** se menționează în anexa I; **[AM 122]**

(b) o descriere a cerințelor speciale de informare prevăzute la articolul 69 și enumerate în anexa I.

***(1a) După acordarea unei autorizații de introducere pe piață, autoritatea competentă a statului membru face publice documentele menționate la alineatul (1).*** **[AM 123]**

(2) Autoritatea competentă ~~poate~~***revizuiește informațiile prezentate în conformitate cu alineatul (1) litera (b). Autoritatea competentă*** impune obligații titularului autorizației de introducere pe piață în cazul în care consideră că măsurile de reducere a riscurilor cuprinse în stewardshipul antimicrobian ***și în planul de acces la antimicrobiene*** sunt nesatisfăcătoare. **[AM 124]**

(3) ***Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură ori de câte ori este posibil că antimicrobianul poate fi eliberat cu unitatea, într-un număr care să corespundă cantităților potrivite pentru durata tratamentului. Dacă un antimicrobian nu poate fi eliberat cu unitatea,*** titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că dimensiunea ambalajului antimicrobianului corespunde posologiei obișnuite și duratei tratamentului. **[AM 125]**

*Articolul 18*

Combinații integrale ale medicamentelor și ale dispozitivelor medicale

(1) Pentru combinațiile integrale ale unui medicament și ale unui dispozitiv medical, solicitantul autorizației de introducere pe piață prezintă date care stabilesc utilizarea sigură și eficace a combinației integrale a medicamentului și a dispozitivului medical.

În cadrul evaluării, în conformitate cu articolul 29, a combinației integrale a unui medicament și a unui dispozitiv medical, autoritățile competente evaluează raportul beneficiu-risc al combinației integrale a unui medicament și a unui dispozitiv medical, ținând seama de caracterul adecvat al utilizării medicamentului împreună cu dispozitivul medical***, atunci când este cazul în special pentru pacienții copii, cuprinzând aspecte precum depozitarea, asamblarea, curățenia și tehnica necesară pentru aplicare sau ingerare***. **[AM 126]**

(2) Cerințele generale relevante privind siguranța și performanța prezentate în anexa I la Regulamentul (UE) 2017/745 se aplică în ceea ce privește siguranța și performanța părții dispozitivului medical din combinație integrală a unui medicament cu un dispozitiv medical.

(3) Cererea de autorizație de introducere pe piață pentru o combinație integrală a unui medicament cu un dispozitiv medical include documentația care atestă conformitatea părții dispozitivului medical cu cerințele generale privind siguranța și performanța menționate la alineatul (2) în conformitate cu anexa II, inclusiv, după caz, raportul de evaluare a conformității întocmit de un organism notificat.

(4) În evaluarea combinației integrale a unui medicament și a unui dispozitiv medical în cauză, autoritățile competente recunosc rezultatele evaluării conformității părții dispozitivului medical din respectiva combinație integrală cu cerințele generale privind siguranța și performanța în conformitate cu anexa I la Regulamentul (UE) 2017/745, inclusiv, după caz, rezultatele evaluării realizate de către un organism notificat.

(5) Solicitantul autorizației de introducere pe piață transmite, la cererea autorității competente, informații suplimentare referitoare la dispozitivul medical și care sunt relevante pentru evaluarea raportului beneficiu-risc al combinației integrale a unui medicament cu un dispozitiv medical menționate la alineatul (1).

*Articolul 19*

Medicamente utilizate exclusiv cu dispozitive medicale

(1) Pentru medicamentele utilizate exclusiv cu un dispozitiv medical, solicitantul autorizației de introducere pe piață prezintă date care stabilesc utilizarea sigură și eficace a medicamentului, ținând seama de utilizarea acestuia cu dispozitivul medical.

În cadrul evaluării, în conformitate cu articolul 29, a medicamentului menționat la primul paragraf, autoritățile competente evaluează raportul beneficiu-risc al medicamentului, ținând seama de utilizarea medicamentului împreună cu dispozitivul medical.

(2) Pentru medicamentele utilizate exclusiv cu un dispozitiv medical, dispozitivul medical îndeplinește cerințele prevăzute în Regulamentul (UE) 2017/745.

(3) Cererea de autorizație de introducere pe piață pentru un medicament utilizat exclusiv cu un dispozitiv medical include documentația care atestă conformitatea dispozitivului medical cu cerințele generale privind siguranța și performanța menționate la alineatul (2) în conformitate cu anexa II, inclusiv, după caz, raportul de evaluare a conformității întocmit de un organism notificat.

(4) În evaluarea medicamentului menționat la alineatul (1), autoritatea competentă recunoaște rezultatele evaluării conformității dispozitivului medical în cauză cu cerințele generale privind siguranța și performanța în conformitate cu anexa I la Regulamentul (UE) 2017/745, inclusiv, după caz, rezultatele evaluării realizate de către un organism notificat.

(5) Solicitantul autorizației de introducere pe piață transmite, la cererea autorității competente, informații suplimentare referitoare la dispozitivul medical și care sunt relevante pentru evaluarea raportului beneficiu-risc al medicamentului menționat la alineatul (1), ținând seama de utilizarea medicamentului împreună cu dispozitivul medical.

(6) Dacă acțiunea medicamentului nu este auxiliară în raport cu cea a dispozitivului medical, medicamentul respectă cerințele prezentei directive și ale [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit], ținând seama de utilizarea sa împreună cu dispozitivul medical, fără a aduce atingere cerințelor specifice din Regulamentul (UE) 2017/745.

În acest caz, solicitantul autorizației de introducere pe piață prezintă, la cererea autorităților competente, orice informație suplimentară referitoare la dispozitivul medical, ținând seama de utilizarea acestuia împreună cu medicamentul și care este relevantă pentru monitorizarea post-autorizare a medicamentului, fără a aduce atingere cerințelor specifice ale [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit].

*Articolul 20*

Combinații de medicamente cu alte produse decât dispozitivele medicale

(1) Pentru combinațiile unui medicament cu un alt produs decât un dispozitiv medical, solicitantul autorizației de introducere pe piață prezintă date care stabilesc utilizarea sigură și eficace a combinației medicamentului și a celuilalt produs.

În cadrul evaluării, în conformitate cu articolul 29, a combinației unui medicament cu un alt produs decât un dispozitiv medical, autoritatea competentă evaluează raportul beneficiu-risc al combinației unui medicament cu un alt produs decât un dispozitiv medical, ținând seama de utilizarea medicamentului împreună cu celălalt produs.

(2) Solicitantul autorizației de introducere pe piață transmite, la cererea autorității competente, informații suplimentare referitoare la produsul care nu este un dispozitiv medical, care sunt relevante pentru evaluarea raportului beneficiu-risc al combinației de medicamente cu un alt produs decât dispozitivele medicale, ținând seama de caracterul adecvat al utilizării medicamentului împreună cu produsul menționat la alineatul (1).

Secțiunea 4

Cerințe specifice privind dosarul

*Articolul 21*

Planul de gestionare a riscurilor

Solicitantul unei autorizații de introducere pe piață pentru un medicament menționat la articolele 9 și 11 nu este obligat să prezinte un plan de gestionare a riscurilor și un rezumat al acestuia, cu condiția să nu existe măsuri suplimentare de reducere la minim a riscurilor pentru medicamentul de referință și cu condiția ca autorizația de introducere pe piață a medicamentului de referință să nu fi fost retrasă înainte de depunerea cererii.

*Articolul 22*

Evaluarea riscurilor de mediu și alte informații despre mediu

(1) Atunci când elaborează evaluarea riscurilor de mediu („ERM”) care urmează să fie prezentată în temeiul articolului 6 alineatul (2), solicitantul ia în considerare orientările științifice privind evaluarea riscurilor de mediu ale medicamentelor de uz uman, astfel cum se menționează la alineatul ~~(6)~~***(5)***, sau furnizează în timp util agenției sau, după caz, autorității competente a statului membru în cauză, motivele ***temeinic justificate ale*** oricărei abateri de la orientările științifice. În cazul în care sunt disponibile, solicitantul ia în considerare ERM-urile existente efectuate în temeiul altor acte legislative ale Uniunii. **[AM 127]**

(2) ERM indică dacă medicamentul sau oricare dintre ingredientele sale sau alți constituenți ai acestuia este una dintre următoarele substanțe, în conformitate cu criteriile din anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1272/2008:

(a) persistentă, bioacumulativă și toxică (PBT);

(b) foarte persistentă și foarte bioacumulativă (vPvB);

(c) persistentă, mobilă și toxică (PMT), foarte persistentă și foarte mobilă (vPvM);

sau conține agenți endocrini activi.

(3) Solicitantul include, de asemenea, în ERM, măsuri de atenuare a riscurilor pentru a evita sau, acolo unde nu este posibil, pentru a limita emisiile în aer, apă și sol de poluanți enumerați în Directiva 2000/60/CE, Directiva 2006/118/CE, Directiva 2008/105/CE și Directiva 2010/75/UE ***în timpul fabricării, utilizării și eliminării medicamentului***. Solicitantul furnizează o explicație detaliată a faptului că măsurile de atenuare propuse sunt adecvate și suficiente pentru a aborda riscurile de mediu identificate. ***Atunci când este necesar, solicitantul include și informații cu privire la tehnicile disponibile și tehnicile care vor fi utilizate pentru reducerea evacuărilor și emisiilor de medicament, în special a celor care apar în efluenții de fabricație înainte ca aceștia să părăsească locurile de producție.*** **[AM 128]**

(4) ERM pentru antimicrobiene include o evaluare a riscului de selecție a rezistenței la antimicrobiene în mediu din cauza întregului lanț de aprovizionare de producție din interiorul și din afara Uniunii, a utilizării și a eliminării antimicrobianului, ***inclusiv de către personalul de specialitate medico-sanitar și pacienți,*** ținând seama, după caz, de standardele internaționale existente care au stabilit o concentrație predictibilă fără efect (PNEC) specifică antibioticelor. **[AM 129]**

***(4a) Până la... [12 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive], Comisia, după consultarea agenției, a AEM și a ECDC, emite orientări cu privire la modul de efectuare a ERM pentru alte antimicrobiene decât antibioticele.*** **[AM 130]**

(5) Agenția elaborează orientări științifice în conformitate cu articolul 138 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], pentru a specifica detaliile tehnice privind cerințele ERM pentru medicamentele de uz uman. După caz, agenția consultă Agenția Europeană pentru Produse Chimice (ECHA), Autoritatea Europeană pentru Siguranța Alimentară (EFSA)***, AEM, ECDC și alte părți interesate relevante, inclusiv operatorii de apă potabilă și de ape uzate,*** ~~și Agenția Europeană de Mediu (AEM)~~ cu privire la elaborarea acestor orientări științifice. **[AM 131]**

(6) Titularul autorizației de introducere pe piață actualizează ERM cu informații noi, fără întârzieri nejustificate, autorităților competente relevante, în conformitate cu articolul 90 alineatul (2), în cazul în care devin disponibile informații noi referitoare la criteriile de evaluare menționate la articolul 29 și acestea ar putea conduce la o modificare a concluziilor ERM. Actualizarea include informații relevante provenite din monitorizarea mediului, inclusiv monitorizarea în temeiul Directivei 2000/60/CE, din studiile de ecotoxicitate, din evaluările riscurilor noi sau actualizate efectuate în temeiul altor acte legislative ale Uniunii, astfel cum se menționează la alineatul (1), și din datele privind expunerea la mediu.

În cazul unei ERM desfășurate înainte de [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive], autoritatea competentă solicită titularului autorizației de introducere pe piață să actualizeze ERM ***pentru a include măsurile de atenuare a riscurilor menționate la alineatul (3). De asemenea, autoritatea competentă solicită titularului autorizației de introducere pe piață să actualizeze ERM*** în cazul în care au fost identificate informații lipsă pentru medicamente care ar putea fi dăunătoare pentru mediu. **[AM 132]**

(7) Pentru medicamentele menționate la articolele 9-12, solicitantul poate face trimitere la studiile ERM efectuate pentru medicamentul de referință atunci când elaborează ERM ***și furnizează orice alte date și orientările științifice menționate la alineatul (1) de la prezentul articol***. **[AM 133]**

***(7a) Rezultatul evaluării ERM, inclusiv datele prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață, sunt făcute publice de către agenție sau, după caz, de către autoritatea competentă a statului membru.*** **[AM 134]**

***(7b) Atunci când face publice informațiile privind ERM, inclusiv planul de stewardship antimicrobian și de acces la antimicrobiene menționat la articolul 17, autoritatea competentă șterge orice informație comercială confidențială.*** **[AM 135]**

*Articolul 23*

ERM pentru medicamentele autorizate înainte de 30 octombrie 2005

(1) Până la [OP: de introdus data = ~~30~~***24*** de luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive], agenția stabilește, după consultarea autorităților competente ale statelor membre***, a ECDC***, a Agenției Europene pentru Produse Chimice (ECHA), a Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară (EFSA) și a Agenției Europene de Mediu (AEM), un program pentru ERM care urmează să fie prezentate în conformitate cu articolul 22 pentru medicamentele autorizate înainte de 30 octombrie 2005 care nu au făcut obiectul niciunei ERM și pe care agenția le-a identificat ca fiind potențial dăunătoare pentru mediu în conformitate cu alineatul (2). **[AM 136]**

Acest program este pus la dispoziția publicului de către agenție.

(2) Agenția stabilește criteriile științifice pentru identificarea medicamentelor care sunt potențial dăunătoare pentru mediu și pentru stabilirea priorității ERM pentru acestea, utilizând o abordare bazată pe riscuri. Pentru această sarcină, agenția ***consultă părțile interesate relevante, inclusiv actorii care gestionează reziduurile de medicamente și provenite din producția acestora în mediu, și*** poate solicita titularilor autorizațiilor de introducere pe piață să prezinte date sau informații relevante. **[AM 137]**

(3) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele identificate în programul menționat la alineatul (1) prezintă ERM agenției. Rezultatul evaluării ERM, inclusiv datele***, un rezumat al studiilor ERM și rezultatele acestora,*** prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață, sunt puse la dispoziția publicului de către agenție~~.~~ **[AM 138]**

(4) În cazul în care există mai multe medicamente identificate în programul menționat la alineatul (1) care conțin aceeași substanță activă și care se preconizează că vor prezenta aceleași riscuri pentru mediu, autoritățile competente ale statelor membre sau agenția încurajează titularii autorizațiilor de introducere pe piață să efectueze studii comune pentru ERM, pentru a reduce la minim duplicarea inutilă a datelor și utilizarea animalelor.

*Articolul 24*

Sistemul monografiilor ERM ale datelor ERM privind substanțele active

(1) În colaborare cu autoritățile competente ale statelor membre, agenția instituie un sistem de revizuire bazată pe substanțe active a datelor ERM („monografiile ERM") pentru medicamentele autorizate ***și publică informațiile relevante despre acest sistem***. O monografie ERM include un set complet de date fizico-chimice, date privind evoluția și date privind efectele, pe baza unei evaluări efectuate de o autoritate competentă. **[AM 139]**

(2) Instituirea sistemului de monografii ERM se bazează pe stabilirea priorităților substanțelor active ***și pe cerințele în materie de date*** bazate pe riscuri. **[AM 140]**

(3) La elaborarea monografiei ERM menționate la alineatul (1), agenția poate solicita informații, studii și date de la autoritățile competente ale statelor membre și de la titularii autorizațiilor de introducere pe piață.

(4) În cooperare cu autoritățile competente ale statelor membre, agenția efectuează un program-pilot de validare a conceptului monografiilor ERM care urmează să fie finalizat în termen de ~~trei ani~~***30 de luni*** de la intrarea în vigoare a prezentei directive***, ținând seama în același timp de rezultatele inițiativelor relevante ale Uniunii, cum ar fi cea referitoare la testarea pe animale***. **[AM 141]**

(5) Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 215 și pe baza rezultatelor unui program-pilot de validare a conceptului menționat la alineatul (4), pentru a completa prezenta directivă prin specificarea următoarelor:

(a) conținutul și formatul monografiilor ERM;

(b) procedurile de adoptare și actualizare a monografiilor ERM;

(c) procedurile de transmitere a informațiilor, a studiilor și a datelor menționate la alineatul (3);

(d) criteriile de stabilire a priorităților bazate pe riscuri pentru selectarea și stabilirea priorităților menționate la alineatul (2);

(e) utilizarea monografiilor ERM în contextul noilor cereri de autorizație de introducere pe piață a medicamentelor pentru a sprijini ERM ale acestora.

*Articolul 25*

Certificatul de dosar standard al substanței active

(1) Solicitanții unei autorizații de introducere pe piață pot, în loc să prezinte datele relevante privind o substanță activă chimică a unui medicament necesare în conformitate cu anexa II, să se bazeze pe un dosar standard al substanței active, pe un certificat de dosar standard al substanței active acordat de agenție în conformitate cu prezentul articol („certificat de dosar standard al substanței active") sau pe un certificat care să confirme că respectiva calitate a substanței active în cauză este controlată în mod corespunzător prin monografia relevantă din Farmacopeea Europeană.

Solicitanții unei autorizații de introducere pe piață se pot baza pe un dosar standard al substanței active numai dacă nu există niciun certificat pentru același dosar standard al substanței active.

(2) Agenția poate acorda un certificat de dosar standard al substanței active în cazurile în care datele relevante privind substanța activă în cauză nu fac deja obiectul unei monografii din Farmacopeea Europeană sau al unui certificat de dosar standard al substanței active.

Pentru a obține un certificat de dosar standard al substanței active, se depune o cerere la agenție. Solicitantul unui certificat de dosar standard al substanței active demonstrează că substanța activă în cauză nu face deja obiectul unei monografii din Farmacopeea Europeană sau al unui certificat de dosar standard al substanței active. Agenția examinează cererea și, în cazul unui rezultat pozitiv, acordă certificatul care este valabil în întreaga Uniune. În cazul autorizațiilor centralizate de introducere pe piață, cererea pentru un certificat de dosar standard al substanței active poate fi depusă ca parte a cererii de autorizație de introducere pe piață pentru medicamentul corespunzător.

Agenția creează un registru al dosarelor standard ale substanțelor active, al rapoartelor de evaluare și al certificatelor acestora și se asigură că datele cu caracter personal sunt protejate. Agenția se asigură că autoritățile competente ale statului membru au acces la acest registru.

(3) Dosarul standard al substanței active și certificatul de dosar standard al substanței active cuprind toate informațiile prevăzute în anexa II privind substanța activă.

(4) Titularul certificatului de dosar standard al substanței active este producătorul substanței active.

(5) Titularul certificatului de dosar standard al substanței active ține la zi dosarul standard al substanței active în funcție de progresele științifice și tehnologice și introduce modificările necesare pentru a se asigura că substanța activă este produsă și controlată în conformitate cu metode științifice general acceptate.

(6) La cererea agenției, producătorul substanței pentru care s-a depus o cerere de certificat de dosar standard al substanței active sau titularul certificatului de dosar standard al substanței active se supune unei inspecții pentru a verifica informațiile conținute în cerere sau în dosarul standard al substanței active sau conformitatea acestora cu bunele practici de fabricație pentru substanțele active menționate la articolul 160.

În cazul în care producătorul unei substanțe active refuză să se supună unei astfel de inspecții, agenția poate suspenda sau înceta cererea de eliberare a unui certificat de dosar standard al substanței active.

(7) În cazul în care titularul certificatului de dosar standard al substanței active nu îndeplinește obligațiile prevăzute la alineatele (5) și (6), agenția poate suspenda sau retrage certificatul și autoritățile competente ale statelor membre pot suspenda sau revoca autorizația de introducere pe piață a unui medicament care se bazează pe certificatul respectiv sau pot lua măsuri pentru a interzice furnizarea medicamentului care se bazează pe certificatul respectiv.

(8) Titularul autorizației de introducere pe piață a medicamentului acordat pe baza unui certificat de dosar standard al substanței active rămâne responsabil și răspunzător pentru medicamentul respectiv.

(9) Comisia este împuternicită să adopte, în conformitate cu articolul 215, acte delegate de completare a prezentei directive, specificând următoarele:

(a) normele care reglementează conținutul și formatul cererii pentru un certificat de dosar standard al substanței active;

(b) normele de examinare a unei cereri pentru un certificat de dosar standard al substanței active și de acordare a certificatului;

(c) normele privind punerea la dispoziția publicului a certificatelor de dosar standard al substanței active;

(d) normele privind introducerea modificărilor în dosarul standard al substanței active și certificatul de dosar standard al substanței active;

(e) normele privind accesul autorităților competente ale statelor membre la dosarul standard al substanței active și la raportul său de evaluare;

(f) normele privind accesul solicitanților de autorizații de introducere pe piață și al titularilor de autorizații de introducere pe piață care se bazează pe un certificat de dosar standard al substanței active la dosarul standard al substanței active și la raportul de evaluare.

*Articolul 26*

Dosare standard de calitate suplimentare

(1) Solicitanții unei autorizații de introducere pe piață pot, în loc să prezinte datele relevante privind o substanță activă care nu este o substanță activă chimică sau privind alte substanțe care sunt prezente într-un medicament sau sunt utilizate la fabricarea unui medicament, necesare în conformitate cu anexa II, să se bazeze pe un dosar standard de calitate suplimentar, pe un certificat de dosar standard de calitate suplimentar acordat de agenție în conformitate cu prezentul articol („certificat de dosar standard de calitate suplimentar") sau pe un certificat care să confirme că respectiva calitate a substanței respective este controlată în mod corespunzător prin monografia relevantă din Farmacopeea Europeană.

Solicitanții unei autorizații de introducere pe piață se pot baza pe un certificat de dosar standard de calitate suplimentar numai dacă nu există niciun certificat pentru același dosar standard de calitate suplimentar.

(2) Articolul 25 alineatele (1)-(5), (7) și (8) se aplică, de asemenea, mutatis mutandis certificării dosarului standard de calitate suplimentar.

(3) Comisia este împuternicită să adopte, în conformitate cu articolul 215, acte delegate de completare a prezentei directive prin care să precizeze:

(a) normele care reglementează conținutul și formatul cererii pentru un certificat de dosar standard al substanței active;

(b) dosare standard de calitate suplimentare pentru care se poate utiliza un certificat pentru a furniza informații specifice privind calitatea unei substanțe***, a unui preparat sau a altor materiale*** prezente într-un medicament sau utilizate la fabricarea unui medicament***, inclusiv a terapiilor celulare și a terapiilor genice***; **[AM 142]**

(c) normele de examinare a cererilor de punere la dispoziția publicului a certificatelor de dosar standard de calitate suplimentar;

(d) normele privind introducerea modificărilor în dosarul standard de calitate suplimentar și în certificat;

(e) normele privind accesul autorităților competente ale statelor membre la dosarul standard de calitate suplimentar și la raportul său de evaluare;

(f) normele privind accesul solicitanților de autorizații de introducere pe piață și al titularilor de autorizații de introducere pe piață care se bazează pe un certificat de dosar standard de calitate suplimentar la dosarul standard de calitate suplimentar și la raportul de evaluare.

(4) La cererea agenției, producătorul unei substanțe prezente într-un medicament sau utilizate la fabricarea unui medicament pentru care s-a depus o cerere de certificat de dosar standard de calitate suplimentar sau titularul certificatului de dosar standard de calitate suplimentar se supune unei inspecții pentru a verifica informațiile conținute în cerere sau în dosarul standard de calitate.

În cazul în care producătorul acestei substanțe refuză să se supună unei astfel de inspecții, agenția poate suspenda sau înceta cererea de eliberare a unui certificat de dosar standard de calitate suplimentar.

***Articolul 26a***

***Dosare standard suplimentare ale tehnologiei platformei***

***(1) În loc să prezinte datele pertinente referitoare la tehnologia platformei, solicitanții unei autorizații de introducere pe piață se pot baza pe un dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei sau de un certificat suplimentar de dosar standard al tehnologiei platformei, eliberat de agenție în conformitate cu prezentul articol („certificat de dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei").***

***(2) Articolul 25 alineatele (1)-(5), (7) și (8) se aplică mutatis mutandis certificatelor de dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei.***

***(3) Pentru a descrie adecvat dosarul standard al tehnologiei platformei, se prezintă informațiile corespunzătoare stabilite în orientările științifice publicate de agenție.***

***(4) Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a completa prezenta directivă prin specificarea următoarelor:***

***(a) normele care reglementează conținutul și formatul cererii de certificat de dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei;***

***(b) dosare standard suplimentare ale tehnologiei platformei pentru care se poate utiliza un certificat pentru a prezenta informații specifice privind tehnologia platformei pe baza căreia se produce o substanță prezentă într-un medicament sau utilizată la fabricarea unui medicament;***

***(c) normele pentru examinarea cererilor de publicare a certificatelor de dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei;***

***(d) normele privind introducerea modificărilor în dosarul standard suplimentar al tehnologiei platformei și în certificatul de dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei;***

***(e) normele privind accesul autorităților competente ale statelor membre la dosarul standard suplimentar al tehnologiei platformei și la raportul său de evaluare;***

***(f) normele privind accesul solicitanților de autorizații de introducere pe piață și al titularilor de autorizații de introducere pe piață care se bazează pe un certificat de dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei la dosarul standard suplimentar al tehnologiei platformei și la raportul de evaluare.***

***(5) Agenția elaborează și publică orientări științifice privind cerințele pentru un dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei.***

***6. La cererea agenției, producătorul unei substanțe prezente într-un medicament sau utilizate la fabricarea unui medicament pentru care s-a depus o cerere de certificat de dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei sau titularul certificatului de dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei se supune unei inspecții pentru a verifica informațiile conținute în cerere sau în dosarul standard.***

***În cazul în care titularul dosarului standard suplimentar al tehnologiei platformei refuză să se supună unei astfel de inspecții, agenția poate suspenda sau șterge cererea de eliberare a unui certificat de dosar standard suplimentar al tehnologiei platformei.*** **[AM 143]**

*Articolul 27*

Excipienții

(1) Solicitantul furnizează informații privind excipienții utilizați într-un medicament în conformitate cu cerințele stabilite în anexa II.

Excipienții sunt examinați de autoritățile competente ca parte a medicamentului.

(2) Coloranții se utilizează în medicamente numai dacă sunt incluși pe una dintre următoarele liste:

(a) lista aditivilor alimentari autorizați a Uniunii din tabelul 1 din partea B a anexei II la Regulamentul (CE) nr. 1333/2008 și respectă criteriile de puritate și specificațiile prevăzute în Regulamentul (UE) nr. 231/2012 al Comisiei;

(b) lista stabilită de Comisie în temeiul alineatului (3).

(3) Comisia poate stabili o listă a coloranților a căror utilizare este permisă în medicamente, alții decât cei incluși pe lista aditivilor alimentari autorizați a Uniunii.

După caz, pe baza unui aviz al agenției, Comisia adoptă o decizie dacă respectivul colorant trebuie adăugat pe lista coloranților a căror utilizare este permisă în medicamentele menționate la primul paragraf.

Un colorant poate fi adăugat pe lista coloranților a căror utilizare este permisă în medicamente numai în cazul în care colorantul a fost eliminat de pe lista aditivilor alimentari autorizați a Uniunii.

Dacă este cazul, lista coloranților a căror utilizare este permisă în medicamente include criterii de puritate, specificații sau restricții aplicabile coloranților incluși pe lista respectivă.

Lista coloranților a căror utilizare este permisă în medicamente se stabilește prin intermediul unor acte de punere în aplicare. Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2).

(4) În cazul în care un colorant utilizat în medicamente este eliminat de pe lista aditivilor alimentari autorizați a Uniunii, pe baza avizului științific al Autorității Europene pentru Siguranța Alimentară („EFSA”), agenția emite, la cererea Comisiei sau din proprie inițiativă, fără întârzieri nejustificate, un aviz științific cu privire la utilizarea colorantului în cauză în medicamente, ținând seama de avizul EFSA~~, dacă este cazul~~. Avizul agenției este adoptat de Comitetul pentru medicamente de uz uman. **[AM 144]**

Agenția transmite Comisiei, fără întârzieri nejustificate, avizul său științific privind utilizarea colorantului în medicamente, însoțit de un raport privind evaluarea.

Pe baza avizului agenției și fără întârzieri nejustificate, Comisia decide dacă respectivul colorant poate fi utilizat în medicamente și, după caz, îl include pe lista coloranților a căror utilizare este permisă în medicamente menționată la alineatul (3).

(5) În cazul în care un colorant a fost eliminat de pe lista aditivilor alimentari autorizați a Uniunii din motive care nu necesită un aviz al EFSA, Comisia decide cu privire la utilizarea colorantului în cauză în medicamente și, după caz, îl include în lista coloranților a căror utilizare este permisă în medicamente menționată la alineatul (3). În astfel de cazuri, Comisia ~~poate solicita~~***solicită*** avizul agenției. **[AM 145]**

(6) Un colorant care a fost eliminat de pe lista aditivilor alimentari autorizați a Uniunii poate fi utilizat în continuare drept colorant în medicamente până în momentul în care Comisia decide dacă să includă colorantul pe lista coloranților a căror utilizare este permisă în medicamente în conformitate cu alineatul (3).

(7) Alineatele (2)-(6) se aplică, de asemenea, coloranților utilizați în produsele medicinale veterinare, astfel cum sunt definite la articolul 4 punctul 1 din Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului ([47]).

Secțiunea 5

Cerințe adaptate privind dosarul

*Articolul 28*

Cadre adaptate datorită caracteristicilor sau metodelor inerente medicamentului

(1) Medicamentele enumerate în anexa VII fac obiectul unor cerințe științifice sau de reglementare specifice, datorită caracteristicilor sau metodelor inerente medicamentului, atunci când:

(a) nu este posibil să se evalueze în mod adecvat medicamentul sau categoria de medicamente care aplică cerințele aplicabile din cauza provocărilor științifice sau de reglementare generate de caracteristicile sau metodele inerente medicamentului și

(b) caracteristicile sau metodele au un impact pozitiv asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului sau a categoriei de medicamente sau aduc o contribuție majoră la accesul pacienților sau la îngrijirea acestora.

(2) Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a modifica anexa VII pentru a ține seama de progresele științifice și tehnice.

(3) Comisia este împuternicită să adopte, în conformitate cu articolul 215, acte delegate de completare a prezentei directive prin care să precizeze:

(a) norme detaliate privind autorizația de introducere pe piață și supravegherea medicamentelor menționate la alineatul (1);

(b) documentația tehnică care trebuie prezentată de solicitanții de autorizații de introducere pe piață pentru medicamentele menționate la alineatul (1).

([47]) Regulamentul (UE) 2019/6 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018 privind produsele medicinale veterinare și de abrogare a Directivei 2001/82/CE.

(4) Normele detaliate menționate la alineatul (3) litera (a) sunt proporționale cu riscul și impactul implicate. Acestea pot implica cerințe adaptate, sporite, cerințe la care s-a renunțat sau cerințe amânate. Orice renunțare sau amânare este limitată la măsura strict necesară, proporțională și justificată în mod corespunzător de caracteristicile sau metodele inerente medicamentului și este revizuită și evaluată periodic. Pe lângă normele detaliate menționate la alineatul (3) litera (a), se aplică toate celelalte norme prevăzute în prezenta directivă.

(5) Până la adoptarea unor norme detaliate pentru medicamentele specifice enumerate în anexa VII în conformitate cu alineatul (3), se poate depune o cerere de autorizație de introducere pe piață pentru respectivul medicament în conformitate cu articolul 6 alineatul (2).

(6) Atunci când adoptă actele delegate menționate la prezentul articol, Comisia ține seama de toate informațiile disponibile care rezultă dintr-un spațiu de testare în materie de reglementare instituit în conformitate cu articolul 115 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

***(6a) Comisia prezintă Parlamentului European și Consiliului un raport privind aplicarea cadrelor adaptate. Primul raport se prezintă la cinci ani de la [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive] și apoi o dată la cinci ani.*** **[AM 146]**

Capitolul III

Procedura națională de acordare a autorizațiilor de introducere pe piață

Secțiunea 1

Dispoziții generale

*Articolul 29*

Examinarea cererii de autorizație de introducere pe piață

(1) În vederea examinării cererii prezentate în conformitate cu articolul 6 și cu articolele 9-14, autoritatea competentă a statului membru:

(a) verifică dacă datele și documentele prezentate în sprijinul cererii sunt în conformitate cu articolul 6 și cu articolele 9-14 („validare”) și examinează dacă sunt îndeplinite condițiile de eliberare a unei autorizații de introducere pe piață prevăzute la articolele 43-45;

(b) poate transmite medicamentul, materiile prime sau ingredientele acestuia și, în cazul în care este necesar, produșii intermediari sau de altă natură, în vederea analizării de către un laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau un laborator desemnat de un stat membru în acest scop, pentru a se asigura că metodele de control utilizate de către producătorul medicamentelor și descrise în informațiile care însoțesc cererea în conformitate cu anexa I sunt corespunzătoare;

(c) poate cere, după caz, solicitantului să completeze informațiile care însoțesc cererea, cu privire la elementele prevăzute la articolul 6 și la articolele 9-14;

(d) poate lua în considerare și decide cu privire la dovezile suplimentare disponibile, independent de datele prezentate de solicitantul autorizației de introducere pe piață.

(2) În cazul în care autoritatea competentă a statului membru recurge la opțiunea menționată la primul paragraf litera (c), termenele prevăzute la articolul 30 se suspendă până în momentul în care au fost furnizate informațiile suplimentare solicitate sau pentru perioada de timp acordată solicitantului pentru a oferi explicații verbale sau scrise.

(3) În cazul în care autoritatea competentă a statului membru consideră că cererea de autorizație de introducere pe piață este incompletă sau conține deficiențe grave care pot împiedica evaluarea medicamentului, aceasta informează solicitantul în consecință și stabilește un termen pentru prezentarea informațiilor și a documentației care lipsesc. În cazul în care solicitantul nu furnizează informațiile și documentele lipsă în termenul stabilit, cererea se consideră ca fiind retrasă ***implicit***. **[AM 147]**

(4) În cazurile în care, la examinarea unei cereri de autorizație de introducere pe piață, autoritatea competentă a statului membru consideră că datele prezentate nu au o calitate sau o maturitate suficientă pentru finalizarea examinării cererii, examinarea poate fi încheiată în termen de 90 de zile de la validarea cererii.

Autoritatea competentă a statului membru rezumă deficiențele în scris. Pe această bază, autoritatea competentă a statului membru informează solicitantul în consecință și stabilește un termen ***rezonabil*** pentru remedierea deficiențelor. Cererea se suspendă până când solicitantul remediază deficiențele. În cazul în care solicitantul nu remediază aceste deficiențe în termenul stabilit de autoritatea competentă a statului membru, cererea se consideră retrasă ***implicit***. **[AM 148]**

***(4a) Atunci când face publice informațiile privind ERM, inclusiv planul de stewardship antimicrobian și de acces la antimicrobiene menționat la articolul 17, autoritatea competentă șterge orice informație comercială confidențială.*** **[AM 149]**

*Articolul 30*

Durata examinării cererii de autorizație de introducere pe piață

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că procedura de acordare a unei autorizații de introducere pe piață pentru medicamente se încheie în termen de maximum 180 de zile de la depunerea unei cereri valabile de la data validării unei cereri de autorizație de introducere pe piață.

*Articolul 31*

Tipuri de proceduri naționale de autorizare a introducerii pe piață

Autorizațiile naționale de introducere pe piață pot fi acordate în conformitate cu procedurile prevăzute la articolul 32 („procedura de autorizare a introducerii pe piață pur națională"), la articolele 33 și 34 („procedura descentralizată pentru autorizația națională de introducere pe piață") sau la articolele 35 și 36 („procedura de recunoaștere reciprocă pentru autorizația națională de introducere pe piață").

Secțiunea 2

Autorizațiile de introducere pe piață valabile într-un singur stat membru

*Articolul 32*

Procedura de autorizare a introducerii pe piață pur națională

(1) O cerere de autorizație de introducere pe piață în conformitate cu articolul 6 alineatul (2) în temeiul procedurii de autorizare a introducerii pe piață pur naționale se depune la autoritatea competentă din statul membru în care se solicită autorizația de introducere pe piață.

(2) Autoritatea competentă din statul membru în cauză examinează cererea în conformitate cu articolele 29 și 30 și acordă o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu articolele 43-45 și cu dispozițiile naționale aplicabile.

(3) O autorizație de introducere pe piață acordată în temeiul procedurii de autorizare a introducerii pe piață pur naționale este valabilă numai în statul membru al autorității competente care a acordat-o.

Secțiunea 3

Autorizații de introducere pe piață valabile în mai multe state membre

*Articolul 33*

Domeniul de aplicare al procedurii descentralizate de acordare a autorizațiilor naționale de introducere pe piață

(1) O cerere de autorizație de introducere pe piață în temeiul procedurii descentralizate de acordare a autorizațiilor naționale de introducere pe piață în mai multe state membre pentru același medicament se depune la autoritățile competente din statele membre în care se solicită autorizația de introducere pe piață.

(2) Autoritățile competente din statul membru în cauză examinează cererile în conformitate cu articolele 29, 30 și 34 și acordă o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu articolele 43-45.

(3) În cazul în care o autoritate competentă a statului membru constată că o altă cerere de autorizație de introducere pe piață pentru același medicament este în curs de examinare de către autoritatea competentă dintr-un alt stat membru, autoritățile competente ale statelor membre în cauză refuză examinarea cererii și informează solicitantul cu privire la aplicarea dispozițiilor menționate la articolele 35 și 36.

(4) În cazul în care autoritățile competente ale statelor membre sunt informate că un alt stat membru a autorizat un medicament care face obiectul unei cereri de autorizație de introducere pe piață în statul membru respectiv, acestea resping cererea, cu excepția cazului în care aceasta a fost depusă în conformitate cu dispozițiile menționate la articolele 35 și 36.

(5) Autorizațiile de introducere pe piață acordate în temeiul procedurii descentralizate de acordare a autorizațiilor naționale de introducere pe piață sunt valabile numai în statele membre ale autorității competente care le-a acordat.

*Articolul 34*

Procedura descentralizată de acordare autorizațiilor naționale de introducere pe piață

(1) În vederea obținerii unei autorizații naționale de introducere pe piață pentru un medicament în mai multe state membre în ceea ce privește același medicament în cadrul procedurii descentralizate de acordare a autorizațiilor naționale de introducere pe piață, solicitantul depune o cerere de autorizație de introducere pe piață pe baza unui dosar identic la autoritatea competentă a statului membru ales de solicitant, pentru a pregăti un raport de evaluare a medicamentului în conformitate cu articolul 43 alineatul (5) și pentru a acționa în conformitate cu prezenta secțiune („statul membru de referință pentru procedura descentralizată”), precum și autorităților competente din celelalte state membre în cauză.

(2) Cererea de autorizație de introducere pe piață conține:

(a) informațiile și documentele menționate la articolul 6, la articolele 9-14 și la articolul 62;

(b) o listă a statelor membre vizate de cerere.

(3) ~~Solicitantul~~***Autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată*** informează ~~toate~~***cu privire la o cerere grupul de coordonare pentru procedurile descentralizate și de recunoaștere reciprocă, care anunță ulterior*** autoritățile competente din toate statele membre ~~cu privire la cererea sa în momentul depunerii cererii~~. Autoritatea competentă a unui stat membru poate solicita, din motive justificate de sănătate publică, să se alăture procedurii și informează solicitantul și autoritatea competentă din statul membru de referință pentru procedura descentralizată cu privire la cererea sa în termen de 30 de zile de la data depunerii cererii. Solicitantul pune cererea la dispoziția autorităților competente ale statelor membre care se ~~alătura~~***alătură*** procedurii, fără întârzieri nejustificate. **[AM 150]**

(4) În cazurile în care, la examinarea unei cereri de autorizație de introducere pe piață, autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată consideră că datele prezentate nu au o calitate sau o maturitate suficientă pentru finalizarea examinării cererii, examinarea poate fi încheiată în termen de 90 de zile de la validarea cererii.

Autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată rezumă deficiențele în scris. Pe această bază, autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată informează solicitantul și autoritățile competente ale statelor membre în cauză în consecință și stabilește un termen pentru remedierea deficiențelor. Cererea se suspendă până când solicitantul remediază deficiențele. În cazul în care solicitantul nu remediază aceste deficiențe în termenul stabilit de autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată, cererea se consideră retrasă ***implicit***. **[AM 151]**

Autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată autoritățile competente ale statelor membre în cauză și solicitantul în consecință.

(5) În termen de 120 de zile de la validarea cererii, autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată elaborează un raport de evaluare, un rezumat al caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul însoțitor și le transmite statelor membre în cauză și solicitantului.

(6) În termen de 60 de zile de la primirea raportului de evaluare, autoritățile competente ale statelor membre în cauză aprobă raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, precum și eticheta și prospectul însoțitor și informează în consecință autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată. Autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată înregistrează acordul tuturor părților, închide procedura și informează solicitantul în consecință.

(7) În termen de 30 de zile de la confirmarea acordului, autoritățile competente ale tuturor statelor membre în cauză în care a fost depusă o cerere în conformitate cu alineatul (1) adoptă o decizie în conformitate cu articolele 43-45 și în conformitate cu raportul de evaluare aprobat, cu rezumatul caracteristicilor produsului și cu eticheta și cu prospectul însoțitor astfel cum au fost aprobate.

Secțiunea 4

Recunoașterea reciprocă a autorizațiilor naționale de introducere pe piață

*Articolul 35*

Domeniul de aplicare al recunoașterii reciproce a autorizațiilor naționale de introducere pe piață

O cerere de autorizație de introducere pe piață prin procedura de recunoaștere reciprocă a autorizațiilor naționale de introducere pe piață, acordată în temeiul articolelor 45-43 și în conformitate cu articolul 32, se depune la autoritățile competente din alte state membre în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 36.

*Articolul 36*

Procedura de recunoaștere reciprocă a autorizațiilor naționale de introducere pe piață

(1) O cerere de recunoaștere reciprocă a unei autorizații de introducere pe piață, acordată în temeiul articolelor 43-45 și în conformitate cu articolul 32, în mai multe state membre pentru același medicament se depune la autoritatea competentă a statului membru care a acordat autorizația de introducere pe piață („statul membru de referință pentru procedura de recunoaștere reciprocă") și la autoritățile competente din statele membre în cauză în cazul în care solicitantul dorește să obțină o autorizație națională de introducere pe piață.

(2) Cererea include o listă a statelor membre vizate de cerere.

(3) Autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura de recunoaștere reciprocă respinge o cerere de recunoaștere reciprocă a autorizației de introducere pe piață a medicamentului în termen de un an de la acordarea respectivei autorizații de introducere pe piață, cu excepția cazului în care autoritatea competentă a statului membru informează autoritatea competentă din statul membru de referință pentru procedura de recunoaștere reciprocă cu privire la interesul său pentru acest medicament.

(4) ~~Solicitantul~~***Autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura descentralizată*** informează ***cu privire la o cerere grupul de coordonare pentru procedurile descentralizate și de recunoaștere reciprocă, care anunță ulterior*** autoritățile competente din toate statele membre ~~cu privire la cererea sa în momentul depunerii cererii~~. Autoritatea competentă a unui stat membru poate solicita, din motive justificate de sănătate publică, să se alăture procedurii și informează solicitantul și autoritatea competentă din statul membru de referință pentru procedura de recunoaștere reciprocă cu privire la cererea sa în termen de 30 de zile de la data depunerii cererii. Solicitantul pune cererea la dispoziția autorităților competente ale statelor membre care se alătura procedurii, fără întârzieri nejustificate. **[AM 152]**

(5) În cazul în care autoritățile competente ale statelor membre în cauză solicită acest lucru, titularul autorizației de introducere pe piață solicită autorității competente din statul membru de referință pentru procedura de recunoaștere reciprocă să actualizeze raportul de evaluare întocmit cu privire la medicamentul vizat de cerere. În acest caz, statul membru de referință actualizează raportul de evaluare în termen de 90 de zile de la validarea cererii. În cazul în care autoritățile competente ale statelor membre în cauză nu solicită actualizarea raportului de evaluare, statul membru de referință furnizează raportul de evaluare în termen de 30 de zile.

(6) În termen de 60 de zile de la primirea raportului de evaluare, autoritățile competente ale statelor membre în cauză aprobă raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul însoțitor și informează în consecință autoritatea competentă a statului membru de referință.

(7) Autoritatea competentă a statului membru de referință pentru procedura de recunoaștere reciprocă înregistrează acordul tuturor părților, închide procedura și informează solicitantul în consecință. Raportul de evaluare, împreună cu rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul însoțitor aprobate de autoritatea competentă din statul membru de referință pentru procedura de recunoaștere reciprocă se trimit statelor membre în cauză și solicitantului.

(8) În termen de 30 de zile de la confirmarea acordului, autoritățile competente ale tuturor statelor membre în cauză în care a fost depusă o cerere în conformitate cu alineatul (1) adoptă o decizie în conformitate cu articolele 43-45, în conformitate cu raportul de evaluare aprobat, cu rezumatul caracteristicilor produsului, cu eticheta și cu prospectul însoțitor astfel cum au fost aprobate.

Secțiunea 5

Coordonarea autorizațiilor naționale de introducere pe piață

*Articolul 37*

Grupul de coordonare pentru procedurile descentralizate și de recunoaștere reciprocă

(1) Se instituie un grup de coordonare pentru procedurile descentralizate și de recunoaștere reciprocă („grupul de coordonare") în următoarele scopuri:

(a) examinarea oricărei aspecte legate de o autorizație națională de introducere pe piață a unui medicament în două sau mai multe state membre în conformitate cu procedurile stabilite în secțiunile 3, 4 și 5 din prezentul capitol și la articolul 95;

(b) examinarea aspectelor legate de farmacovigilența medicamentelor care fac obiectul autorizațiilor naționale de introducere pe piață, în conformitate cu articolele 108, 110, 112, 116 și 121;

(c) examinarea aspectelor referitoare la modificările autorizațiilor naționale de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 93 alineatul (1).

Pentru îndeplinirea sarcinilor sale în materie de farmacovigilență prevăzute la primul paragraf litera (b), inclusiv aprobarea sistemelor de gestionare a riscurilor și monitorizarea eficacității acestora, grupul de coordonare se bazează pe evaluarea științifică și pe recomandările Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență menționat la articolul 149 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

(2) Grupul de coordonare este alcătuit din câte un reprezentant pentru fiecare stat membru ***și câte un reprezentant al organizațiilor pacienților, numiți***~~, numit~~ pe o perioadă de trei ani, mandatul respectiv putând fi reînnoit. ~~Statele membre pot numi un supleant pentru~~***Pot fi numiți supleanți pe*** o perioadă de trei ani, mandatul respectiv putând fi reînnoit. Membrii grupului de coordonare pot face demersuri pentru a fi însoțiți de experți. **[AM 153]**

Membrii grupului de coordonare și experții se bazează, în îndeplinirea sarcinilor lor, pe resursele științifice și de reglementare de care dispun autoritățile competente ale statelor membre. Fiecare autoritate competentă a statului membru monitorizează nivelul științific al evaluărilor efectuate și facilitează activitățile membrilor grupului de coordonare și ale experților desemnați.

În ceea ce privește transparența și independența membrilor grupului de coordonare, se aplică articolul 147 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

(3) Agenția asigură secretariatul acestui grup de coordonare. Grupul de coordonare își stabilește regulamentul de procedură, care intră în vigoare după ce Comisia a dat aviz favorabil. Regulamentul de procedură este pus la dispoziția publicului.

(4) Directorul executiv al agenției sau reprezentantul directorului executiv și reprezentanții Comisiei pot asista la toate reuniunile grupului de coordonare.

(5) Membrii grupului de coordonare se asigură că există o coordonare adecvată între sarcinile grupului și activitatea autorităților competente ale statelor membre, inclusiv a organismelor consultative implicate în autorizarea introducerii pe piață.

(6) Sub rezerva unor dispoziții contrare din prezenta directivă, în cadrul grupului de coordonare, toți reprezentanții statelor membre fac tot posibilul pentru a adopta o poziție prin consens cu privire la măsurile care trebuie luate. Dacă nu se poate obține un consens, se va lua în considerare poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare.

(7) Membrilor grupului de coordonare li se cere să nu dezvăluie informații de nicio natură care fac obiectul secretului profesional, chiar după încheierea îndatoririlor acestora.

*Articolul 38*

Poziții divergente ale statelor membre în cadrul procedurii descentralizate sau al procedurii de recunoaștere reciprocă

(1) În cazul în care, la sfârșitul perioadei prevăzute la articolul 34 alineatul (6) sau la articolul 36 alineatul (6), există un dezacord între statele membre cu privire la posibilitatea de a elibera autorizația de introducere pe piață din cauza unui risc grav potențial pentru sănătatea publică, statul membru în cauză care nu este de acord oferă statului membru de referință, celorlalte state membre în cauză și solicitantului o explicație detaliată a elementelor cu care nu este de acord și a motivelor care stau la baza poziției sale. Elementele dezacordului sunt comunicate grupului de coordonare fără întârzieri nejustificate.

(2) Comisia adoptă orientări care definesc un risc grav potențial pentru sănătatea publică.

(3) În cadrul grupului de coordonare, toate statele membre în cauză care nu sunt de acord depun toate eforturile pentru a se ajunge la un acord asupra măsurilor care trebuie întreprinse. Acestea dau posibilitatea solicitantului să își prezinte punctul de vedere oral sau în scris. În cazul în care, în termen de 60 de zile de la comunicarea elementelor de dezacord, statele membre ajung la un acord prin consens, statul membru de referință înregistrează acordul, încheie procedura și informează solicitantul în consecință. Se aplică procedura prevăzută la articolul 34 alineatul (7) sau la articolul 36 alineatul (8).

(4) În cazul în care nu se ajunge la un acord prin consens în termenul de 60 de zile prevăzut la alineatul (3), poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare este comunicată Comisiei, care aplică procedura prevăzută la articolele 41 și 42.

(5) În cazul prevăzut la alineatul (4), statele membre care au aprobat raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul însoțitor ale statului membru de referință pot, la cererea solicitantului, să autorizeze medicamentul fără să mai aștepte rezultatul procedurii prevăzute la articolul 41. În acest caz, autorizația națională de introducere pe piață acordată nu aduce atingere rezultatului procedurii respective.

*Articolul 39*

Procedura de sesizare cu privire la deciziile divergente ale statelor membre

În cazul în care cererile de autorizație națională de introducere pe piață au fost depuse în conformitate cu articolul 6 și cu articolele 9-14 pentru un anumit medicament și în cazul în care statele membre au adoptat decizii divergente privind autorizația națională de introducere pe piață, modificarea, suspendarea sau revocarea acesteia sau rezumatul caracteristicilor produsului, autoritatea competentă a statului membru, Comisia sau titularul autorizației de introducere pe piață poate sesiza Comitetul pentru medicamente de uz uman în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 41 și 42.

*Articolul 40*

Armonizarea rezumatului caracteristicilor produsului

(1) Pentru a promova armonizarea autorizațiilor naționale de introducere pe piață pentru medicamente în întreaga Uniune, autoritățile competente din statele membre transmit în fiecare an grupului de coordonare menționat la articolul 37 o listă a medicamentelor pentru care trebuie elaborat un rezumat armonizat al caracteristicilor produsului.

(2) Grupul de coordonare stabilește o listă a medicamentelor pentru care trebuie elaborat un rezumat armonizat al caracteristicilor produsului, ținând seama de propunerile autorităților competente din toate statele membre, și transmite lista respectivă Comisiei.

(3) Comisia sau autoritatea competentă a unui stat membru, de comun acord cu agenția și ținând seama de punctele de vedere ale părților interesate, poate sesiza Comitetul pentru medicamente de uz uman cu privire la armonizarea rezumatelor caracteristicilor medicamentelor respective în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 41 și 42.

*Articolul 41*

Evaluarea științifică de către Comitetul pentru medicamente de uz uman în cadrul unei proceduri de sesizare

(1) În cazul în care se face trimitere la procedura prevăzută în prezentul articol, Comitetul pentru medicamente de uz uman menționat la articolul 148 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] examinează chestiunea în cauză și emite un aviz motivat în termen de 60 de zile de la data la care a fost sesizat.

Cu toate acestea, în cazurile prezentate Comitetului pentru medicamente de uz uman în conformitate cu articolele 39, 40 și 95, această perioadă poate fi prelungită de Comitetul pentru medicamente de uz uman cu o perioadă suplimentară de până la 90 de zile.

La propunerea președintelui său, Comitetul pentru medicamente de uz uman poate conveni asupra unui termen mai scurt.

(2) În vederea examinării chestiunii, Comitetul pentru medicamente de uz uman numește unul dintre membrii săi pentru a acționa în calitate de raportor. De asemenea, comitetul poate numi experți individuali pentru a primi consultanță privind chestiuni specifice. La numirea experților, Comitetul pentru medicamente de uz uman definește sarcinile acestora și specifică termenul pentru îndeplinirea acestor sarcini.

(3) Înainte de emiterea avizului, Comitetul pentru medicamente de uz uman oferă solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață posibilitatea de a prezenta explicații verbale sau scrise, într-un termen pe care îl precizează.

Avizul Comitetului pentru medicamente de uz uman este însoțit de un rezumat al caracteristicilor produsului, de eticheta și de prospectul însoțitor.

Dacă este necesar, Comitetul pentru medicamente de uz uman poate solicita oricărei alte persoane să furnizeze informații cu privire la chestiunea cu care este sesizat sau poate lua în considerare o audiere publică.

După consultarea părților interesate, agenția elaborează un regulament de procedură privind organizarea și desfășurarea audierilor publice, în conformitate cu articolul 163 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

Comitetul pentru medicamente de uz uman poate suspenda termenele menționate la alineatul (1) pentru a permite solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață să-și pregătească explicațiile.

(4) Agenția informează fără întârzieri nejustificate solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață în cazul în care avizul Comitetului pentru medicamente de uz uman prevede că:

(a) cererea nu îndeplinește criteriile pentru obținerea unei autorizații de introducere pe piață;

(b) rezumatul caracteristicilor produsului propus de solicitant sau de titularul autorizației de introducere pe piață în conformitate cu articolul 62 trebuie modificat;

(c) autorizația de introducere pe piață se acordă sub rezerva anumitor condiții, care sunt considerate esențiale pentru utilizarea sigură și eficace a medicamentului, inclusiv farmacovigilența;

(d) o autorizație de introducere pe piață trebuie suspendată, modificată sau revocată;

(e) medicamentul îndeplinește condițiile prevăzute la articolul 83 în ceea ce privește medicamentele care răspund unei nevoi medicale nesatisfăcute.

În termen de 12 zile de la primirea avizului, solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață poate notifica agenția în scris cu privire la intenția sa de a cere o reexaminare a avizului. În acest caz, solicitantul transmite agenției motivele detaliate ale cererii în termen de 60 de zile de la primirea avizului.

În termen de 60 de zile de la primirea motivelor cererii, Comitetul pentru medicamente de uz uman își reexaminează avizul în conformitate cu articolul 12 alineatul (2) al treilea paragraf din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit]. Motivele concluziilor la care s-a ajuns în urma reexaminării se anexează la raportul de evaluare menționat la articolul 12 alineatul (2) al treilea paragraf din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

(5) În termen de 12 zile de la adoptare, agenția transmite avizul definitiv al Comitetului pentru medicamente de uz uman autorităților competente ale statelor membre, Comisiei și solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață, împreună cu un raport care prezintă evaluarea medicamentului și motivele concluziei sale.

În cazul unui aviz în favoarea acordării sau menținerii unei autorizații de introducere pe piață a medicamentului respectiv, se anexează la avizul definitiv următoarele documente:

(a) un rezumat al caracteristicilor produsului, astfel cum se menționează la articolul 62;

(b) detaliile oricăror condiții care afectează autorizația de introducere pe piață în sensul alineatului (4) primul paragraf litera (c);

(c) detalii ale tuturor condițiilor sau restricțiilor recomandate cu privire la utilizarea sigură și eficace a medicamentului;

(d) eticheta și prospectul însoțitor.

*Articolul 42*

Decizia Comisiei

(1) În termen de 12 zile de la primirea avizului Comitetului pentru medicamente de uz uman, Comisia prezintă Comitetului permanent pentru medicamente de uz uman menționat la articolul 214 alineatul (1) un proiect de decizie privind cererea, pe baza cerințelor stabilite în prezenta directivă.

În cazuri justificate în mod corespunzător, Comisia poate returna avizul agenției în vederea unei examinări suplimentare.

În cazul în care proiectul de decizie are în vedere acordarea autorizației de introducere pe piață, atunci acesta cuprinde sau face trimitere la documentele menționate la articolul 41 alineatul (5), al doilea paragraf.

În cazul în care un proiect de decizie diferă de avizul agenției, Comisia furnizează o explicație detaliată a motivelor care stau la baza acestor diferențe.

Comisia transmite proiectul de decizie autorităților competente ale statelor membre și solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață ***și pune la dispoziția publicului decizia, inclusiv justificarea***. **[AM 154]**

(2) Comisia, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, adoptă o decizie definitivă în termen de 12 zile de la obținerea avizului emis de Comitetul permanent pentru medicamente de uz uman.

Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatele (2) și (3).

(3) În cazul în care un stat membru ridică noi chestiuni importante de natură științifică sau tehnică care nu au fost abordate în avizul emis de agenție, Comisia poate trimite cererea înapoi agenției în vederea unei examinări suplimentare. În acest caz, procedurile prevăzute la alineatele (1) și (2) încep din nou după primirea răspunsului din partea agenției.

(4) Decizia menționată la alineatul (2) se adresează tuturor statelor membre și se transmite spre informare solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață. Statele membre în cauză și statul membru de referință adoptă o decizie fie de acordare sau revocare a autorizației de introducere pe piață, fie de modificare a condițiilor acesteia, după caz, pentru a se conforma deciziei menționate la alineatul (2) în termen de 30 de zile de la notificarea acesteia. În decizia de a acorda, suspenda, revoca sau modifica autorizația de introducere pe piață, statele membre fac trimitere la decizia adoptată în temeiul alineatului (2). Acestea informează agenția în consecință.

(5) În cazul în care domeniul de aplicare al procedurii inițiate în temeiul articolului 95 include medicamente care fac obiectul unei autorizații centralizate de introducere pe piață în temeiul articolului 95 alineatul (2) al treilea paragraf, Comisia adoptă, dacă este necesar, decizii de modificare, suspendare sau revocare a autorizațiilor de introducere pe piață sau de refuzare a reînnoirii autorizațiilor de introducere pe piață în cauză în conformitate cu prezentul articol.

Secțiunea 6

Rezultatele examinării unei cereri naționale de autorizație de introducere pe piață

*Articolul 43*

Acordarea autorizației naționale de introducere pe piață

(1) În cazul în care o autoritate competentă din statul membru acordă o autorizație națională de introducere pe piață, aceasta informează solicitantul cu privire la autorizația de introducere pe piață cu privire la rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul însoțitor, eticheta, precum și cu privire la orice condiții stabilite în conformitate cu articolele 44 și 45, împreună cu eventualele termene pentru îndeplinirea condițiilor respective.

(2) Autoritățile competente ale statelor membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că informațiile furnizate în rezumatul caracteristicilor produsului sunt conforme cu cele acceptate în momentul acordării autorizației naționale de introducere pe piață sau ulterior.

(3) Autoritățile competente ale statelor membre pun la dispoziția publicului, fără întârzieri nejustificate, autorizația națională de introducere pe piață, împreună cu rezumatul caracteristicilor produsului, prospectul însoțitor, ***planul de stewardship antimicrobian și de acces la antimicrobiene și cerințele speciale de informare menționate la articolul 17 alineatul (1) literele (a) și (b),*** precum și toate condițiile stabilite în conformitate cu articolele ***17,*** 44 și 45 și toate obligațiile impuse ulterior în conformitate cu articolul 87, precum și eventualele termene pentru îndeplinirea condițiilor și obligațiilor respective pentru fiecare medicament pe care l-au autorizat. **[AM 155]**

(4) Autoritatea competentă a statului membru poate lua în considerare și decide cu privire la dovezile suplimentare disponibile, independent de datele prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață. Pe această bază, rezumatul caracteristicilor produsului se actualizează dacă dovezile suplimentare au un impact asupra raportului beneficiu-risc al unui medicament. ***Autoritatea competentă informează titularul autorizației de introducere pe piață despre decizia sa, inclusiv despre motivele luării deciziei respective, fără întârzieri inutile.*** **[AM 156]**

(5) Autoritățile competente ale statelor membre întocmesc un raport de evaluare și prezintă observații cu privire la dosar în ceea ce privește rezultatele studiilor farmaceutice și nonclinice, studiile clinice, sistemele de gestionare a riscurilor, evaluarea riscurilor de mediu și sistemul de farmacovigilență ale medicamentului în cauză.

(6) Autoritățile competente ale statelor membre pun la dispoziția publicului fără întârzieri nejustificate raportul de evaluare, împreună cu motivele care justifică avizul, după eliminarea tuturor informațiilor care prezintă caracter de confidențialitate comercială. Justificarea se prezintă separat pentru fiecare indicație terapeutică solicitată.

(7) Raportul public de evaluare menționat la alineatul (5) include un rezumat redactat într-un mod ușor de înțeles de către public. Rezumatul conține, în special, o secțiune privind condițiile de utilizare a medicamentului.

*Articolul 44*

Autorizație națională de introducere pe piață supusă anumitor condiții

(1) O autorizație de introducere pe piață a unui medicament poate fi acordată sub rezerva îndeplinirii uneia sau mai multora dintre următoarele condiții:

(a) adoptarea anumitor măsuri pentru a garanta utilizarea în siguranță a medicamentului care trebuie incluse în sistemul de gestionare a riscurilor;

(b) efectuarea de studii de siguranță post-autorizare;

(c) îndeplinirea unor obligații mai stricte decât cele menționate în capitolul IX în ceea ce privește înregistrarea sau raportarea reacțiilor adverse suspectate;

(d) alte condiții sau restricții cu privire la utilizarea sigură și eficace a medicamentului;

(e) existența unui sistem adecvat de farmacovigilență;

(f) efectuarea unor studii de eficacitate post-autorizare, în cazul în care sunt identificate preocupări referitoare la anumite aspecte ale eficienței medicamentului și acestea pot fi soluționate doar după introducerea pe piață a medicamentului;

(g) în cazul medicamentelor pentru care***, din motive justificate așa cum se cuvine și prezentate în raportul de evaluare,*** există o incertitudine substanțială în ceea ce privește relația dintre parametrul de substituție și rezultatul preconizat în materie de sănătate, dacă este cazul și dacă este relevant pentru raportul beneficiu-risc, ***acordându-se o atenție deosebită noilor substanțe active și indicații terapeutice,*** o obligație post-autorizare pentru a justifica beneficiul clinic; **[AM 157]**

(h) efectuarea de studii de evaluare a riscurilor de mediu ulterioare autorizării, colectarea de date de monitorizare sau informații privind utilizarea, în cazul în care preocupările identificate sau potențiale privind riscurile pentru mediu sau sănătatea publică, inclusiv rezistența la antimicrobiene, trebuie investigate în continuare după introducerea pe piață a medicamentului;

(i) efectuarea de studii post-autorizare pentru a îmbunătăți utilizarea sigură și eficace a medicamentului;

(j) după caz, efectuarea de studii de validare specifice medicamentului pentru a înlocui metodele de control bazate pe animale cu metode de control care nu sunt bazate pe animale.

Obligația de a efectua studiile de eficacitate post-autorizare menționate la primul paragraf litera (f) se bazează pe actele delegate adoptate în temeiul articolului 88.

(2) Autorizația de introducere pe piață stabilește, dacă este necesar, termene pentru îndeplinirea condițiilor menționate la alineatul (1) primul paragraf.

*Articolul 45*

Autorizație națională de introducere pe piață acordată în circumstanțe excepționale

(1) În circumstanțe excepționale în care, într-o cerere în temeiul articolului 6 de autorizație de introducere pe piață a unui medicament sau într-o cerere în temeiul articolului 92 pentru o nouă indicație terapeutică a unei autorizații de introducere pe piață existente, un solicitant nu este în măsură să furnizeze date complete privind eficacitatea și siguranța medicamentului în condiții normale de utilizare, autoritatea competentă a statului membru poate, prin derogare de la articolul 6, să acorde o autorizație în temeiul articolului 43, sub rezerva unor condiții specifice, în cazul în care sunt îndeplinite următoarele cerințe:

(a) solicitantul a demonstrat, în dosarul de cerere, că există motive obiective și verificabile pentru care nu poate prezenta date complete privind eficacitatea și siguranța medicamentului în condiții normale de utilizare, pe baza unuia dintre motivele prevăzute în anexa II;

(b) cu excepția datelor menționate la litera (a), dosarul de cerere este complet și îndeplinește toate cerințele prezentei directive;

(c) în decizia autorităților competente ale statelor membre sunt incluse condiții specifice, în special pentru a asigura siguranța medicamentului, precum și pentru a se asigura că titularul autorizației de introducere pe piață notifică autorităților competente din statele membre orice incident legat de utilizarea acestuia și ia măsurile corespunzătoare, dacă este necesar.

(2) Menținerea noii indicații terapeutice autorizate și valabilitatea autorizației naționale de introducere pe piață sunt legate de reevaluarea condițiilor prevăzute la alineatul (1) după doi ani de la data la care a fost autorizată indicația terapeutică nou sau de la data la care a fost acordată autorizația de introducere pe piață și, ulterior, cu o frecvență bazată pe riscuri care urmează să fie stabilită de autoritățile competente ale statului membru și specificată în autorizația de introducere pe piață.

Această reevaluare se efectuează pe baza unei cereri din partea titularului autorizației de introducere pe piață de menținere a noii indicații terapeutice autorizate sau de reînnoire a autorizației de introducere pe piață acordate în circumstanțe excepționale.

*Articolul 46*

Valabilitatea și reînnoirea autorizației de introducere pe piață

(1) Fără a aduce atingere alineatului (4), o autorizație de introducere pe piață a unui medicament este valabilă pe o perioadă nelimitată.

Prin derogare de la primul paragraf, o autorizație națională de introducere pe piață acordată în conformitate cu articolul 45 alineatul (1) este valabilă timp de cinci ani și face obiectul reînnoirii în conformitate cu alineatul (2).

Prin derogare de la primul paragraf, o autoritate competentă a statului membru poate decide, în momentul acordării autorizației naționale de introducere pe piață, din motive justificate în mod obiectiv și corespunzător legate de siguranța medicamentului, să limiteze valabilitatea autorizației naționale de introducere pe piață la cinci ani.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață poate depune o cerere de reînnoire a unei autorizații naționale de introducere pe piață acordate în temeiul alineatului (1) al doilea sau al treilea paragraf. Această cerere se depune cu cel puțin nouă luni înainte să înceteze valabilitatea autorizației naționale de introducere pe piață.

(3) Odată ce cererea de reînnoire a fost depusă în termenul prevăzut la alineatul (2), autorizația națională de introducere pe piață rămâne valabilă până la adoptarea unei decizii de către autoritatea competentă a statului membru.

(4) Autoritatea competentă a statului membru poate reînnoi autorizația națională de introducere pe piață pe baza unei reevaluări a raportului beneficiu-risc. Odată reînnoită, autorizația de introducere pe piață este valabilă pe o perioadă nelimitată.

*Articolul 47*

Refuzul acordării unei autorizații naționale de introducere pe piață

(1) Se refuză acordarea unei autorizații naționale de introducere pe piață în cazul în care, după verificarea informațiilor și a documentelor menționate la articolul 6 și sub rezerva cerințelor specifice prevăzute la articolele 9-14, se consideră că:

(a) raportul beneficiu-risc nu este considerat a fi favorabil;

(b) solicitantul nu a demonstrat în mod adecvat sau suficient calitatea, siguranța sau eficacitatea medicamentului;

(c) medicamentul nu are compoziția calitativă și cantitativă declarată;

(d) evaluarea riscului de mediu este incompletă sau insuficient motivată***, iar motivul pentru care evaluarea riscului pentru mediu este incompletă nu este justificat sau motivat așa cum se cuvine*** de către solicitant sau în cazul în care riscurile identificate în evaluarea riscurilor de mediu nu au fost abordate în mod suficient de către solicitant ***sau prin măsurile de atenuare a riscurilor prevăzute de solicitant, în conformitate cu articolul 22 alineatul (3)***; **[AM 158]**

***(da) Pentru medicamentele în cazul cărora medicamentul de referință a primit prima sa autorizație de introducere pe piață înainte de 30 octombrie 2005, autorizația națională de introducere pe piață poate fi refuzată dacă consideră că evaluarea riscurilor pentru mediu este incompletă sau insuficient motivată, iar medicamentele respective pot fi considerate potențial dăunătoare pentru mediu.*** **[AM 159]**

(e) eticheta și prospectul însoțitor propuse de solicitant nu sunt conforme cu capitolul VI.

(2) De asemenea, se refuză acordarea autorizației naționale de introducere pe piață în cazul în care informațiile sau documentele prezentate în sprijinul cererii nu sunt conforme cu articolul 6 alineatele (1)-(6) și cu articolele 9-14.

(3) Solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață este responsabil pentru exactitatea datelor și a documentelor prezentate.

Secțiunea 7

Cerințe specifice pentru medicamentele de uz pediatric

*Articolul 48*

Conformitatea cu planul de investigație pediatrică

(1) Autoritatea competentă a statului membru pentru care se depune o cerere de autorizație de introducere pe piață sau de modificare a unei autorizații de introducere pe piață în temeiul dispozițiilor prezentului capitol sau ale capitolului VIII verifică dacă aceasta respectă cerințele prevăzute la articolul 6 alineatul (5).

(2) În cazul în care cererea este depusă în conformitate cu procedura stabilită în prezentul capitol secțiunile 3 și 4, statul membru de referință efectuează verificarea conformității, inclusiv, după caz, solicitarea unui aviz din partea agenției în conformitate cu alineatul (3) litera (b).

(3) Comitetul pentru medicamente de uz uman, astfel cum este menționat la articolul 148 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], poate fi invitat, în următoarele cazuri, să emită un aviz cu privire la conformitatea studiilor efectuate de solicitant cu planul de investigație pediatrică aprobat, astfel cum este definit la articolul 74 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit]:

(a) de către solicitant, înainte de depunerea unei cereri de autorizație de introducere pe piață sau de modificare a unei autorizații de introducere pe piață;

(b) de către autoritatea competentă a statului membru, atunci când validează o cerere de autorizație de introducere pe piață sau de modificare a unei autorizații de introducere pe piață care nu include deja un astfel de aviz.

(4) În cazul unei cereri în conformitate cu alineatul (3) litera (a), solicitantul nu își depune cererea până când Comitetul pentru medicamente de uz uman nu și-a dat avizul, iar o copie a acestuia se anexează la cerere.

(5) Statele membre țin seama în mod corespunzător de avizul elaborat în conformitate cu alineatul (3).

(6) În cazul în care, în cursul evaluării științifice a unei cereri valabile de autorizație de introducere pe piață sau de modificare a unei autorizații de introducere pe piață, autoritatea competentă a statului membru ajunge la concluzia că studiile nu sunt conforme cu planul de investigație pediatrică aprobat, medicamentul nu este eligibil pentru recompensele și stimulentele prevăzute la articolul 86.

*Articolul 49*

Date provenite dintr-un plan de investigație pediatrică

(1) În cazul în care o autorizație de introducere pe piață sau o modificare a unei autorizații de introducere pe piață este acordată în conformitate cu dispozițiile prezentului capitol sau cu dispozițiile capitolului VIII:

(a) rezultatele tuturor studiilor clinice efectuate în conformitate cu un plan de investigație pediatrică aprobat, astfel cum se menționează la articolul 6 alineatul (5) litera (a), sunt incluse în rezumatul caracteristicilor produsului și, dacă este cazul, în prospectul însoțitor sau

(b) orice derogare convenită, astfel cum se menționează la articolul 6 alineatul (5) literele (b) și (c), se înregistrează în rezumatul caracteristicilor produsului și, dacă este cazul, în prospectul însoțitor al medicamentului în cauză.

(2) În cazul în care cererea respectă toate măsurile conținute în planul de investigație pediatrică aprobat realizat și în cazul în care rezumatul caracteristicilor produsului reflectă rezultatele studiilor efectuate în conformitate cu planul de investigație pediatrică aprobat, autoritatea competentă a statului membru include în autorizația de introducere pe piață o declarație care arată conformitatea cererii cu planul de investigație pediatrică aprobat realizat. ***Autoritatea competentă pune la dispoziția publicului concluziile evaluării conformității cu planul de investigație pediatrică aprobat și finalizat.*** **[AM 160]**

(3) O cerere pentru indicații terapeutice noi, inclusiv indicații pediatrice, forme farmaceutice noi, concentrații noi și noi căi de administrare a medicamentelor autorizate în conformitate cu dispozițiile prezentului capitol sau cu dispozițiile capitolului VIII și care sunt protejate fie printr-un certificat suplimentar de protecție în temeiul [Regulamentului (CE) nr. 469/2009 – OP: de înlocuit referința cu un nou instrument atunci când este adoptat], fie printr-un brevet care îndeplinește condițiile pentru acordarea certificatului suplimentar de protecție, poate fi depusă în conformitate cu procedura prevăzută la articolele 41 și 42.

(4) Procedura menționată la alineatul (3) se limitează la evaluarea secțiunii specifice a rezumatului caracteristicilor produsului care face obiectul modificării.

Capitolul IV

Regimul prescripției

*Articolul 50*

Regimul prescripției medicamentelor

(1) Atunci când se acordă o autorizație de introducere pe piață, autoritățile competente precizează, prin aplicarea criteriilor prevăzute la articolul 51, regimul prescripției medicamentului ca fiind:

(a) medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală sau

(b) medicament care se eliberează fără prescripție medicală.

(2) Autoritățile competente pot stabili subcategorii pentru medicamentele care se eliberează pe bază de prescripție medicală. În acest caz, ele specifică următorul regim al prescripției:

(a) medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală cu eliberare care poate fi reînnoită sau nu;

(b) medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală specială;

(c) medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală cu regim restricționat, rezervate pentru utilizarea în anumite domenii specializate.

*Articolul 51*

Medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală

(1) Un medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală atunci când:

(a) este probabil să prezinte un pericol direct sau indirect, chiar în cazul utilizării corecte, atunci când este utilizat fără supraveghere medicală;

(b) este utilizat incorect în mod frecvent și pe scară largă și, în consecință, poate prezenta un pericol direct sau indirect pentru sănătatea oamenilor;

(c) conține substanțe sau preparate ale acestora, a căror activitate sau ale căror reacții adverse necesită investigații suplimentare;

(d) este prescris în mod normal de un medic pentru a fi administrat parenteral;

(e) este un ***antibiotic sau orice alt*** antimicrobian ***pentru care există un risc identificat de rezistență la antimicrobiene*** sau **[AM 161]**

(f) conține o substanță activă***, adjuvanți sau orice alte ingrediente sau componente care sunt persistente, bioacumulative și toxice*** ~~care este persistentă, bioacumulativă și toxică sau foarte persistentă și foarte bioacumulativă sau persistentă, mobilă și toxică~~ sau foarte ~~persistentă~~***persistente*** și foarte ~~mobilă~~***bioacumulative sau persistente, mobile și toxice sau foarte persistente și foarte mobile***, pentru care este necesară prescripție medicală ca măsură de reducere la minim a riscurilor în ceea ce privește mediul, cu excepția cazului în care utilizarea medicamentului și siguranța pacienților impun altfel. **[AM 162]**

***(1a) Comisia adoptă acte de punere în aplicare pentru a adăuga alte antimicrobiene care se eliberează pe bază de prescripție medicală atunci când agenția a identificat un risc de rezistență la antimicrobiene. Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2).*** **[AM 163]**

(2) Statele membre pot stabili condiții suplimentare privind prescrierea antimicrobienelor, pot restricționa valabilitatea prescripțiilor medicale și pot limita cantitățile prescrise la cantitatea necesară pentru tratamentul sau terapia în cauză sau spot stabili că anumite medicamente antimicrobiene se eliberează ***autorizând utilizarea unităților de blister tăiate în prealabil sau*** pe baza unei prescripții medicale speciale sau a unei prescripții restrictive. **[AM 164]**

***(2a) Prescripția pentru antibiotice se supune următoarelor condiții:***

***(a) se limitează la cantitatea necesară pentru tratamentul sau terapia în cauză;***

***(b) antibioticele sunt prescrise numai pentru o durată limitată, astfel încât să se acopere perioada de risc atunci când sunt utilizate pentru profilaxie;***

***(c) în cazul în care nu s-a efectuat un test de diagnosticare, trebuie transmisă o justificare.*** **[AM 165]**

***(2b) Ori de câte ori este posibil, statele membre dispun prescrierea și eliberarea tratamentului sau a terapiei în cauză cu unitatea.*** **[AM 166]**

(3) În cazul în care statele membre prevăd subcategoria de medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală specială, acestea iau în considerare următorii factori:

(a) medicamentul conține, într-o cantitate care nu este exceptată, o substanță clasificată ca substanță narcotică sau psihotropă în înțelesul convențiilor internaționale;

(b) în cazul în care este utilizat incorect, medicamentul poate prezinta un risc considerabil de abuz de medicamente, poate conduce la dependență sau poate fi utilizat abuziv în scopuri ilegale sau

(c) medicamentul conține o substanță care, din cauza noutății sau a proprietăților sale, ar putea fi considerată ca aparținând grupei menționate la litera (a) ca măsură de precauție.

(4) În cazul în care statele membre prevăd subcategoria de medicamente care se eliberează pe bază de prescripție restrictivă, acestea iau în considerare următorii factori:

(a) datorită caracteristicilor sale farmaceutice sau a noutății sale, ori în interesul sănătății publice, medicamentul este rezervat tratamentelor care pot fi urmate numai într-un mediu spitalicesc;

(b) medicamentul este utilizat în tratamentul bolilor care trebuie diagnosticate în mediu spitalicesc sau în instituții care dețin echipamente de diagnosticare adecvate, chiar dacă administrarea și continuarea tratamentului pot fi desfășurate în altă parte;

(c) medicamentul este destinat pacienților în ambulatoriu, dar utilizarea sa poate produce reacții adverse foarte grave, care necesită o prescripție medicală întocmită în funcție de necesități de către un specialist și o supraveghere specială în cursul tratamentului~~.~~***;***

***(ca) riscul de rezistență la antimicrobiene pe care îl presupune utilizarea medicamentului, inclusiv orice măsură de atenuare a acesteia.*** **[AM 167]**

(5) O autoritate competentă poate deroga de la aplicarea alineatelor (1), (3) și (4) ținând seama de:

(a) doza unică maximă, doza zilnică maximă, concentrația, forma farmaceutică, anumite tipuri de ambalare sau

~~(b) alte condiții de utilizare specificate.~~ **[AM 168]**

(6) În cazul în care o autoritate competentă nu clasifică medicamente în subcategoriile prevăzute la articolul 50 alineatul (2), aceasta ia, cu toate acestea, în considerare criteriile prevăzute la alineatele (3) și (4) atunci când stabilește dacă un medicament se încadrează în categoria medicamentelor care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

*Articolul 52*

Medicamente care se eliberează fără prescripție medicală

Medicamentele care se eliberează fără prescripție medicală sunt cele care nu îndeplinesc criteriile prevăzute la articolul 51.

*Articolul 53*

Lista medicamentelor care se eliberează pe bază de prescripție medicală

Autoritățile competente întocmesc o listă a medicamentelor care se eliberează, pe teritoriul lor, pe bază de prescripție medicală, specificând, după caz, categoria regimul prescripției. Acestea actualizează anual această listă.

*Articolul 54*

Modificarea regimului prescripției

În cazul în care se aduc la cunoștința autorităților competente elemente noi, acestea examinează și, după caz, modifică regimul prescripției unui medicament, aplicând criteriile enumerate la articolul 51.

*Articolul 55*

Protecția datelor în cazul modificării regimului prescripției

În cazul în care modificarea regimului prescripției unui medicament a fost autorizată pe bază de teste nonclinice sau studii clinice semnificative, autoritatea competentă nu face trimitere la rezultatele acestor teste sau studii atunci când examinează o cerere provenind de la un alt solicitant sau titular de autorizație de introducere pe piață în vederea modificării regimului prescripției aceleiași substanțe timp de un an de la data autorizării modificării inițiale.

Capitolul V

Obligațiile și răspunderea titularului autorizației de introducere pe piață

*Articolul 56*

Obligații generale

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață este responsabil pentru punerea la dispoziție pe piață a medicamentului care face obiectul autorizației de introducere pe piață care i-a fost acordată. Desemnarea unui reprezentant al titularului autorizației de introducere pe piață nu îl exonerează pe titularul autorizației de introducere pe piață de răspunderea sa juridică.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață a unui medicament introdus pe piață într-un stat membru notifică autoritatea competentă a statului membru în cauză cu privire la data introducerii efective pe piață a medicamentului în statul membru respectiv, ținând seama de diferitele forme de prezentare autorizate.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață a unui medicament introdus pe piață într-un stat membru asigură, în limita responsabilității sale, aprovizionarea corespunzătoare și continuă cu acest medicament a distribuitorilor angro, a farmaciilor sau a persoanelor autorizate să elibereze medicamente astfel încât nevoile pacienților din statul membru respectiv să fie satisfăcute.

Normele de punere în aplicare a primului paragraf ar trebui, de asemenea, să fie justificate de rațiuni de protecție a sănătății publice și să fie proporționale cu obiectivul acestei protecții, în conformitate cu normele tratatului, în special cele privind libera circulație a mărfurilor și concurența.

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură, în toate etapele de fabricație și distribuție, că materiile prime și ingredientele medicamentelor și medicamentele în sine respectă cerințele prezentei directive și, după caz, ale [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit] și ale altor acte legislative ale Uniunii și verifică dacă aceste cerințe sunt îndeplinite.

(5) Pentru combinația integrală a unui medicament cu un dispozitiv medical și pentru combinațiile unui medicament cu un alt produs decât un dispozitiv medical, titularul autorizației de introducere pe piață este responsabil pentru întregul produs în ceea ce privește conformitatea medicamentului cu cerințele prezentei directive și ale [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit].

(6) Titularul autorizației de introducere pe piață este stabilit în Uniune.

(7) În cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață consideră sau are motive să creadă că medicamentul pe care l-a pus la dispoziție pe piață nu este în conformitate cu autorizația de introducere pe piață sau cu prezenta directivă și cu [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], acesta ia imediat măsurile corective necesare pentru a restabili conformitatea respectivului medicament, pentru a-l retrage sau pentru a-l rechema, după caz. Titularul autorizației de introducere pe piață informează imediat autoritățile competente și distribuitorii în cauză în acest sens.

(8) La cerere, titularul autorizației de introducere pe piață pune la dispoziția autorităților competente mostre gratuite în cantități suficiente pentru a permite efectuarea de controale asupra medicamentelor pe care le-a introdus pe piață.

(9) La cerere, titularul autorizației de introducere pe piață furnizează autorității competente toate datele referitoare la volumul vânzărilor medicamentului, precum și orice informație pe care o deține în legătură cu cantitățile prescrise.

*Articolul 57*

Responsabilitatea de a raporta cu privire la sprijinul financiar public

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață declară publicului orice sprijin financiar direct primit de la orice autoritate publică***, organism finanțat din fonduri publice sau de la orice organizație sau fond filantropic(ă) sau non-profit și orice sprijin financiar indirect primit de la orice autoritate publică*** sau organism ***al Uniunii sau ale statelor sale membre*** finanțat din fonduri publice, în legătură cu orice activități de cercetare și dezvoltare a medicamentului care face obiectul unei autorizații naționale sau centralizate de introducere pe piață, indiferent de entitatea juridică care a primit sprijinul respectiv. **[AM 169]**

(2) În termen de 30 de zile de la acordarea autorizației de introducere pe piață, titularul autorizației de introducere pe piață:

(a) elaborează un raport electronic care să enumere:

(i) cuantumul sprijinului financiar primit și data acestuia;

(ii) ~~autoritatea publică sau organismul finanțat din fonduri publice~~***entitatea*** care a furnizat sprijinul financiar menționat la punctul (i); **[AM 170]**

(iii) entitatea juridică care a primit sprijinul menționat la punctul (i);

***(iiia) după caz, orice entitate juridică independentă de la care a obținut o licență referitoare la medicament sau de la care a achiziționat medicamentul în etapele sale de dezvoltare precedente, precum și în ce etapă a procesului de cercetare și dezvoltare. În măsura posibilului, titularul autorizației de introducere pe piață include în raport informații despre finanțarea primită, așa cum se menționează la alineatul (1), care privesc expres medicamentul în cauză.*** **[AM 171]**

(b) se asigură că raportul electronic este exact și că a fost auditat de un auditor extern independent;

(c) pune raportul electronic la dispoziția publicului prin intermediul unei pagini web dedicate;

(d) comunică linkul electronic către această pagină web autorității competente a statului membru sau, după caz, agenției.

(3) Pentru medicamentele autorizate în temeiul prezentei directive, autoritatea competentă a statului membru comunică în timp util agenției linkul electronic.

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață actualizează linkul electronic și, dacă este necesar, actualizează anual raportul.

(5) Statele membre iau măsurile corespunzătoare pentru a asigura respectarea alineatelor (1), (2) și (4) de către titularul autorizației de introducere pe piață stabilit în țara lor.

(6) Comisia ~~poate adopta~~***adoptă*** acte de punere în aplicare pentru a stabili principiile și formatul pentru informațiile care trebuie raportate în temeiul alineatului (2) ***până la [12 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive]***. Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2). **[AM 172]**

***(6a) Agenția pune la dispoziție pe site-ul său web linkurile către informațiile comunicate agenției în conformitate cu alineatele (2) și (3), sortate, după caz, în funcție de medicament și de stat membru.*** **[AM 173]**

*Articolul 58*

Trasabilitatea substanțelor utilizate la fabricarea medicamentelor

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață asigură, atunci când este necesar, trasabilitatea unei substanțe active, a unei materii prime, a unui excipient sau a oricărei alte substanțe destinate sau preconizate a fi prezente într-un medicament în toate etapele de fabricație și distribuție.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață este în măsură să identifice orice persoană fizică sau juridică de la care i-a fost furnizată o substanță activă, o materie primă, un excipient sau orice altă substanță destinată sau preconizată a fi prezentă într-un medicament.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață și furnizorii săi pentru o substanță activă, o materie primă, un excipient sau orice altă substanță utilizată la fabricarea unui medicament trebuie să dispună de sisteme și proceduri care să permită punerea la dispoziția autorităților competente, la cerere, a informațiilor menționate la alineatul (2).

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață și furnizorii săi dispun de sisteme și proceduri pentru a identifica celelalte persoane fizice sau juridice cărora le-au fost furnizate produsele menționate la alineatul (2). Aceste informații sunt comunicate, la cerere, autorităților competente.

***Articolul 58a***

***Obligația de a depune o cerere de stabilire a prețurilor și compensare în toate statele membre***

***1. La cererea unui stat membru în care este valabilă autorizația de introducere pe piață, titularul autorizației de introducere pe piață depune cu bună-credință și în limitele responsabilității sale o cerere de stabilire a prețurilor și compensare. În cazul în care se ia decizia de a autoriza introducerea pe piață a medicamentului în conformitate cu Directiva 89/105/CEE, se aplică obligația prevăzută la articolul 56 alineatul (3) din prezenta directivă de a asigura aprovizionarea corespunzătoare și continuă cu acest medicament, astfel încât să fie satisfăcute nevoile pacienților din statul membru respectiv. Cererea de stabilire a prețurilor și compensare pentru medicament se depune în termen de cel mult 12 luni de la data la care statul membru a formulat cererea sau în termen de 24 luni de la data respectivă pentru oricare dintre următoarele entități:***

***(a) IMM-uri;***

***(b) entități care nu desfășoară o activitate economică („entitate non-profit”) și***

***(c) întreprinderile care, până la momentul acordării autorizației de introducere pe piață, nu au primit mai mult de cinci autorizații centralizate de introducere pe piață pentru întreprinderea în cauză sau, în cazul unei întreprinderi care aparține unui grup, pentru grupul din care face parte, de la înființarea întreprinderii sau a grupului, oricare dintre acestea survine mai întâi.***

***Termenele prevăzute la primul paragraf de la prezentul alineat se prelungesc cu șase luni de la notificarea autorității competente de către titularul autorizației de introducere pe piață. În astfel de cazuri, titularul autorizației de introducere pe piață prezintă motivele întârzierii. Titularul autorizației de introducere pe piață notifică îndeplinirea obligațiilor stabilite la primul paragraf de la prezentul alineat prin sistemul UE de notificare a accesului la medicamente prevăzut la articolul 58b.***

***(2) În sensul alineatului (1) de la prezentul articol, statele membre își fie își formulează solicitarea, fie prezintă o notificare a formulării solicitării la o dată ulterioară în termen de un an de la acordarea autorizației de introducere pe piață. Acest lucru este notificat în sistemul UE de notificare a accesului la medicamente prevăzut la articolul 58b din prezenta directivă, iar pentru o notificare a formulării cererii la o dată ulterioară, este însoțit de o justificare. După depunerea cererii de stabilire a prețurilor și compensare de către titularul autorizației de introducere pe piață se aplică Directiva 89/105/CEE. În cazul în care un stat membru nu a respectat termenele stabilite în Directiva 89/105/CEE, obligația titularului autorizației de introducere pe piață stabilită la prezentul articol se consideră îndeplinită în statul membru respectiv.***

***(3) Prin derogare de la alineatul (1), titularul autorizației de introducere pe piață a unui medicament desemnat ca medicament orfan sau a unui medicament pentru terapie avansată poate alege, în schimb, să respecte obligațiile prevăzute la alineatul (1) numai în statele membre în care s-a identificat populația de pacienți relevantă.***

*(4) În cazul în care un stat membru și titularul unei autorizații de introducere pe piață ajung la un acord, se pot aplica termene diferite de cele prevăzute la alineatele (1) și (2). După formularea unei solicitări în conformitate cu alineatul (1), un stat membru poate alege să emită o derogare specifică produsului, după care se consideră că obligația de a depune o cerere este respectată în statul membru respectiv.*

*(5) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a completa prezenta directivă prin specificarea criteriilor pentru exceptarea medicamentelor de la îndeplinirea obligațiilor prevăzute în prezentul articol, în funcție de natura medicamentului sau a pieței acestuia. Actele delegate clarifică aplicarea exceptărilor pentru dezvoltatori și stabilesc cerințe de imparțialitate și transparență a deciziilor privind actele de punere în aplicare menționate la prezentul articol. După consultarea agenției, Comisia adoptă prin intermediul unor acte de punere în aplicare o listă de medicamente care urmează să fie exceptate de la îndeplinirea obligațiilor prevăzute la prezentul articol. Includerea unui medicament pe lista respectivă ia în considerare, după caz, circumstanțele legate de procedurile de reglementare și de compensare aferente unui anumit medicament sau legate de imposibilitatea de a administra unui medicament în majoritatea statelor membre. Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2).*

*(6) În cazul în care o autorizație de introducere pe piață este transferată unei alte entități juridice înainte de încheierea perioadei menționate la alineatul (1), obligațiile sunt transferate noului titular al autorizației de introducere pe piață.*

*(7) Comisia stabilește, prin intermediul unor acte de punere în aplicare, un mecanism de conciliere pentru a facilita discuțiile dintre solicitanți și statele membre în vederea soluționării potențialelor litigii legate de procesul de depunere a cererilor de stabilire a prețurilor și compensare și de termenele stabilite în Directiva 89/105/CEE. Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2). În cazul în care un solicitant și un stat membru continuă să nu fie de acord cu privire la respectarea obligațiilor stabilite la prezentul articol, Comisia este împuternicită să emită o decizie obligatorie din punct de vedere juridic, în urma unui aviz din partea agenției.*

*(8) Prezentul articol nu împiedică titularul unei autorizații de introducere pe piață să depună o cerere de stabilire a prețurilor și compensare și să introducă un medicament pe piața unui stat membru fără ca un stat membru să fi depus o cerere în conformitate cu alineatul (1).* **[AM 174]**

*Articolul 58b*

*Sistemul UE de notificare a accesului la medicamente*

*(1) Comisia înființează și menține un sistem electronic de notificare a respectării obligațiilor prevăzute la articolul 58a („sistemul UE de notificare a accesului la medicamente”). Sistemul UE de notificare a accesului la medicamente este interoperabil cu alte registre relevante de date care există la nivelul Uniunii pentru medicamente.*

*(2) Titularul autorizației de introducere pe piață folosește sistemul UE de notificare a accesului la medicamente pentru a notifica respectarea obligațiilor stabilite la articolul 58a. În statele membre în care este valabilă autorizația de introducere pe piață, autoritatea competentă națională folosește sistemul UE de notificare a accesului la medicamente pentru a indica faptul că titularul autorizației de introducere pe piață a îndeplinit obligațiile care îi revin în conformitate cu articolul 58a.*

*(3) Până la... [3 de luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive], Comisia adoptă acte de punere în aplicare pentru a stabili cerințe tehnice și organizatorice. Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2).*

*(4) Până la... [5 ani de la data intrării în vigoare a prezentei directive], Comisia evaluează fezabilitatea extinderii sistemului UE de notificare a accesului la medicamente la alte domenii ale procesului de stabilire a prețurilor la medicamente, așa cum se prevede în Directiva 89/105/CEE, și, dacă este cazul, adoptă acte de punere în aplicare pentru a înființa acest sistem extins. Actele de punere în aplicare respective se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 214 alineatul (2) din prezenta directivă. Datele anonimizate, agregate la nivelul statelor membre, din sistemul UE de notificare a accesului la medicamente pot fi făcute publice în scopul raportării cu privire la acces în temeiul articolului 86a.* **[AM 175]**

*Articolul 59*

Introducerea pe piață a produselor cu indicații pediatrice

În cazul în care se autorizează medicamente cu indicație pediatrică, după realizarea unui plan de investigație pediatrică aprobat, iar respectivele medicamente se comercializează deja cu alte indicații terapeutice, atunci, în termen de doi ani de la data autorizării indicației pediatrice, titularul autorizației de introducere pe piață introduce medicamentul pe piață conform indicației pediatrice în toate statele membre în care medicamentul este deja introdus pe piață.

Acest termen este menționat într-un registru coordonat de agenție și pus la dispoziția publicului.

*Articolul 60*

Întreruperea introducerii pe piață a produselor pediatrice

În cazul în care un medicament este autorizat cu o indicație pediatrică și titularul autorizației de introducere pe piață a beneficiat de recompense sau stimulente prevăzute la articolul 86 din prezenta directivă sau la articolul 93 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], iar aceste perioade de protecție au expirat, precum și în cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață intenționează să întrerupă comercializarea acestui medicament, acesta transferă autorizația de introducere pe piață unui terț sau permite unui terț care și-a declarat intenția de a continua comercializarea medicamentului în cauză să utilizeze documentația farmaceutică, nonclinică și clinică inclusă în dosarul medicamentului, în temeiul articolului 14.

Titularul autorizației de introducere pe piață informează autoritățile competente cu privire la intenția sa de a întrerupe introducerea pe piață a medicamentului cu cel puțin douăsprezece luni înainte de această întrerupere. Autoritățile competente pun acest fapt la dispoziția publicului.

*Articolul 61*

Răspunderea titularului autorizației de introducere pe piață

Autorizația de introducere pe piață nu afectează răspunderea civilă și penală a titularului autorizației de introducere pe piață.

Capitolul VI

Informațiile referitoare la produs și etichetarea

*Articolul 62*

Rezumatul caracteristicilor produsului

(1) Rezumatul caracteristicilor produsului conține informațiile enumerate în anexa V.

(2) În cazul autorizațiilor de introducere pe piață acordate în temeiul articolelor 9 și 11 și al modificărilor ulterioare ale unor astfel de autorizații de introducere pe piață, în cazul în care una sau mai multe dintre indicațiile terapeutice, posologiile, formele farmaceutice, metodele sau căile de administrare sau orice alt mod în care medicamentul poate fi utilizat continuă să facă obiectul legislației privind brevetele sau al unui certificat suplimentar de protecție pentru medicamente la momentul introducerii pe piață a medicamentului generic sau biosimilar, solicitantul unei autorizații pentru un medicament generic sau biosimilar poate solicita să nu includă aceste informații în autorizația lor de introducere pe piață.

(3) În cazul tuturor medicamentelor, în rezumatul caracteristicilor produsului se include un text standard care solicită în mod expres profesioniștilor din domeniul sănătății să raporteze orice reacție adversă suspectată în conformitate cu sistemul național de raportare menționat la articolul 106 alineatul (1). Sunt disponibile modalități diverse de raportare, inclusiv raportare electronică, în conformitate cu articolul 106 alineatul (1) al doilea paragraf.

*Articolul 63*

Principii generale privind prospectul însoțitor

(1) Prospectul însoțitor este obligatoriu pentru medicamente.

(2) Prospectul însoțitor este redactat și conceput în mod clar și inteligibil, permițând utilizatorilor să acționeze în mod corespunzător, după caz cu ajutorul profesioniștilor din domeniul sănătății.

(3) Statele membre pot decide dacă***, pentru medicamentele individuale, categorii de medicamente sau pentru toate medicamentele,*** prospectul însoțitor se pune la dispoziție ***atât*** pe suport de hârtie***, cât și*** ~~sau~~ în format electronic sau ***numai în format electronic. În acest din urmă caz, decizia se ia numai după consultarea pacienților, a îngrijitorilor și a altor părți interesate relevante***~~în ambele formate~~. În cazul în care într-un stat membru nu există astfel de norme specifice, ***un prospect însoțitor este pus la dispoziție în format electronic și este inclus*** în ambalajul unui medicament ~~se include un prospect însoțitor~~ pe suport de hârtie. Dacă prospectul însoțitor este pus la dispoziție numai în format electronic, dreptul pacientului la un exemplar tipărit al prospectului însoțitor ar trebui să fie garantat la cerere și gratuit și ar trebui să se asigure că informațiile în format digital sunt ușor accesibile tuturor pacienților ***și sunt scrise și concepute în mod clar și ușor de înțeles***. **[AM 176]**

***(3a) În cazul în care un stat membru a decis că prospectul însoțitor trebuie pus la dispoziție numai în format electronic, pacienților li se atrage atenția că au dreptul să obțină un exemplar tipărit al prospectului însoțitor.*** **[AM 177]**

***(3b) Dacă un stat membru decide că prospectul însoțitor se pune la dispoziție în format electronic, titularul autorizației de introducere pe piață poate pune la dispoziție din proprie inițiativă un prospect însoțitor pe suport de hârtie, în plus față de cel în format electronic.*** **[AM 178]**

(4) Prin derogare de la alineatele (1) și (2), în cazul în care informațiile solicitate în temeiul articolelor 64 și 73 sunt afișate direct pe ambalajul exterior sau pe ambalajul direct, nu este necesar un prospect însoțitor.

***(4a) Prin derogare de la alineatul (3), atunci când medicamentul este prevăzut să fie eliberat și administrat de către un profesionist calificat din domeniul sănătății, și nu să fie autoadministrat de pacient, prospectul însoțitor poate fi pus la dispoziție numai în format electronic.*** **[AM 179]**

~~(5) Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a modifica alineatul (3) prin impunerea obligativității versiunii electronice a prospectului însoțitor. Actul delegat respectiv stabilește, de asemenea, dreptul pacientului la un exemplar tipărit al prospectului însoțitor, la cerere și gratuit. Delegarea de competențe se aplică de la [OP: de introdus data = cinci ani după 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].~~ **[AM 180]**

(6) ***Până la... [12 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive],*** Comisia adoptă acte de punere în aplicare în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 214 alineatul (2) pentru a stabili standarde comune pentru versiunea electronică a prospectului însoțitor, pentru rezumatul caracteristicilor produsului și pentru etichetă, ținând seama de tehnologiile disponibile. **[AM 181]**

***(6a) Agenția pune la dispoziție un sistem care să includă informațiile electronice privind produsul după consultarea statelor membre și a părților interesate relevante. Sistemul se pune la dispoziție cel târziu la [24 de luni de la intrarea în vigoare a prezentei directive].*** **[AM 182]**

(7) În cazul în care prospectul însoțitor este ~~pus la dispoziție~~***accesat*** în format electronic, se asigură dreptul persoanei la confidențialitate. ~~Nicio~~***Orice*** tehnologie care oferă acces la informații ***asigură protecția datelor cu caracter personal în conformitate cu Regulamentul (UE) 2016/679 și cu Directiva 2002/58/CE și*** nu permite identificarea sau urmărirea persoanelor ***sau crearea de profiluri ale acestora*** și nici nu este utilizată în scopuri comerciale***, inclusiv pentru activități de publicitate și de marketing***. **[AM 183]**

*Articolul 64*

Conținutul prospectului însoțitor

(1) Prospectul însoțitor este elaborat în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului menționat la articolul 62 alineatul (1) și include informațiile enumerate în anexa VI.

(2) În cazul tuturor medicamentelor se include un text standard care solicită pacienților în mod explicit să comunice orice reacție adversă suspectată doctorului, farmacistului, profesionistului din domeniul sănătății sau direct sistemului național de raportare menționat la articolul 106 alineatul (1), specificând diferitele modalități de raportare disponibile (raportare electronică, adresă poștală sau altele), în conformitate cu articolul 106 alineatul (1) al doilea paragraf.

(3) ~~Prospectul însoțitor reflectă rezultatele consultărilor~~***În urma unei consultări*** cu grupurile țintă de pacienți~~, asigurându-se lizibilitatea, claritatea și ușurința folosirii~~ ***și cu alte părți interesate relevante, Comisia adoptă orientări pentru a se asigura că prospectul însoțitor este lizibil, clar și ușor de folosit***. **[AM 184]**

*Articolul 65*

Conținutul specificațiilor de etichetare

(1) Ambalajul exterior al medicamentelor sau, în cazul în care nu există un ambalaj exterior, ambalajul direct, cu excepția ambalajului menționat la articolul 66 alineatele (2) și (3), include specificațiile de etichetare enumerate în anexa IV.

(2) Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru:

(a) modificarea listei specificațiilor de etichetare prevăzute în anexa IV pentru a ține seama de progresele științifice sau de nevoile pacienților;

(b) completarea anexei IV prin stabilirea unei liste reduse de specificații de etichetare obligatorii care trebuie să figureze pe ambalajul exterior al ambalajelor multilingve.

*Articolul 66*

Etichetarea blisterelor sau a ambalajelor directe mici

(1) Pe ambalajele directe, cu excepția celor prevăzute la alineatele (2) și (3), se înscriu informațiile prevăzute în anexa IV***, și permit, la cererea autorităților naționale competente, o eliberare unică, în special în cazul unui deficit sau al unei probleme de sănătate publică***. **[AM 185]**

(2) Atunci când sunt introduse în ambalaje exterioare în conformitate cu cerințele prevăzute la articolele 65 și 73, pe ambalajele directe sub formă de blistere se înscriu cel puțin următoarele informații:

(a) denumirea medicamentului;

(b) numele titularului autorizației de introducere pe piață care introduce produsul pe piață;

(c) data expirării;

(d) numărul lotului.

***(2a) Fiecare doză individuală a blisterului include următoarele specificații de etichetare:***

***(a) denumirea medicamentului, urmată de concentrație și forma farmaceutică;***

***(b) un cod de tip matrice de date în care sunt codificate următoarele informații:***

***(i) numărul de identificare în comerțul mondial (GTIN);***

***(ii) data expirării;***

***(iii) numărul lotului.*** **[AM 186]**

(3) Pe ambalajele directe de dimensiuni mici, pe care nu pot fi înscrise informațiile prevăzute la articolele 65 și 73, se înscriu cel puțin următoarele informații:

(a) denumirea medicamentului și, după caz, calea de administrare;

(b) modul de administrare;

(c) data expirării;

(d) numărul lotului;

(e) conținutul exprimat în greutate, volum sau unități.

*Articolul 67*

Elemente de siguranță

(1) Medicamentele care se eliberează pe bază de prescripție medicală au elementele de siguranță menționate în anexa IV, cu excepția cazului în care au fost enumerate în conformitate cu procedura menționată la alineatul (2) al doilea paragraf litera (b).

Medicamentele care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală nu au elementele de siguranță menționate în anexa IV, cu excepția cazului în care, în mod excepțional, acestea au fost enumerate în conformitate cu procedura menționată la alineatul (2) al doilea paragraf litera (b) ***sau a cazului în care titularul autorizației de introducere pe piață alege să le includă din proprie inițiativă***. **[AM 187]**

(2) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a completa anexa IV prin stabilirea de norme detaliate pentru elementele de siguranță.

Actele delegate menționate prevăd:

(a) caracteristicile și specificațiile tehnice ale identificatorului unic al elementelor de siguranță prevăzute în anexa IV care permite verificarea autenticității medicamentului și identificarea pachetelor individuale;

(b) listele cu medicamente sau categorii de medicamente care, în cazul medicamentelor care sunt eliberate pe bază de prescripție medicală, nu au elemente de siguranță și, în cazul medicamentelor care nu sunt eliberate pe bază de prescripție medicală, au elementele de siguranță menționate în anexa IV;

(c) procedurile pentru notificarea Comisiei prevăzute la alineatul (4) și un sistem rapid de evaluare și de decizie cu privire la aceste notificări în scopul aplicării literei (b);

(d) modalitățile de verificare a elementelor de siguranță menționate în anexa IV de către producători, distribuitori angro, farmaciști și persoane fizice sau juridice autorizate sau îndreptățite să furnizeze medicamente către populație și de către autoritățile competente;

(e) dispoziții privind crearea, gestionarea și accesibilitatea sistemului de repertorii în care sunt păstrate informațiile privind elementele de siguranță, care să permită verificarea autenticității și identificarea medicamentelor, în conformitate cu anexa IV.

Listele menționate la al doilea paragraf litera (b) se întocmesc luând în considerare riscul de falsificare în ceea ce privește medicamentele sau categoriile de medicamente în cauză. În acest sens, se aplică cel puțin următoarele criterii:

(a) prețul și volumul de vânzări al medicamentului;

(b) numărul și frecvența cazurilor anterioare de medicamente falsificate raportate în Uniune și în țări terțe și evoluția numărului și frecvenței unor astfel de cazuri până în prezent;

(c) caracteristicile specifice ale medicamentelor în cauză;

(d) gravitatea afecțiunilor prevăzute a fi tratate;

(e) alte potențiale riscuri pentru sănătatea publică.

Modalitățile menționate la al doilea paragraf litera (d) permit verificarea autenticității fiecărui pachet de medicamente furnizat care prezintă elementele de siguranță menționate în anexa IV și determină amploarea acestei verificări. Atunci când se stabilesc aceste modalități, se ține seama de caracteristicile specifice ale lanțurilor de aprovizionare din statele membre și de necesitatea de a se asigura că impactul măsurilor de verificare asupra diverșilor operatori din lanțul de aprovizionare este proporționat.

În sensul celui de-al doilea paragraf litera (e), costurile sistemului de repertorii sunt suportate de titularii autorizațiilor de fabricație a medicamentelor care prezintă elementele de siguranță.

(3) La adoptarea actelor delegate menționate la alineatul (2), Comisia ține seama în mod corespunzător cel puțin de elementele următoare:

(a) protecția datelor cu caracter personal, conform dispozițiilor din legislația Uniunii;

(b) interesele legitime de protecție a informațiilor comerciale cu caracter de confidențial;

(c) proprietatea și confidențialitatea datelor generate de utilizarea elementelor de siguranță și

(d) raportul cost-eficacitate al măsurilor.

(4) Autoritățile competente ale statelor membre informează Comisia cu privire la medicamentele care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală și care, în opinia lor, prezintă riscuri de falsificare și pot informa Comisia cu privire la medicamentele care, în opinia lor, nu prezintă riscuri de falsificare în conformitate cu criteriile prevăzute la alineatul (2) al doilea paragraf litera (b).

(5) În scopul compensării sau al farmacovigilenței, un stat membru poate extinde sfera de aplicare a identificatorului unic menționat în Anexa IV la orice medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală sau face obiectul unor compensări.

(6) În scopul compensării, al farmacovigilenței, al farmacoepidemiologiei sau al prelungirii protecției datelor pentru lansarea pe piață, statele membre pot utiliza informațiile conținute în sistemul de repertorii menționat la alineatul (2) al doilea paragraf litera (e).

(7) În scopuri legate de siguranța pacienților, un stat membru poate extinde domeniul de aplicare al dispozitivului de protecție împotriva modificărilor ilicite menționat în Anexa IV la orice medicament.

***(7a) Pentru a garanta siguranța pacienților, statele membre pot decide ca medicamentele importate sau distribuite în paralel să fie reambalate în ambalaje exterioare noi.*** **[AM 188]**

*Articolul 68*

Etichetarea și prospectul cu instrucțiuni pentru radionuclizi și produse radiofarmaceutice

(1) Pe lângă normele prevăzute în prezentul capitol, cutia exterioară și recipientul medicamentelor care conțin radionuclizi sunt etichetate în conformitate cu reglementările pentru transportul în siguranță al materialelor radioactive stabilite de Agenția Internațională pentru Energia Atomică. De asemenea, etichetarea este conformă cu dispozițiile stabilite la alineatele (2) și (3).

(2) Eticheta de pe ecranul protector include informațiile prevăzute la articolul 65. De asemenea, eticheta de pe ecranul protector explică în detaliu toate codificările utilizate pe flacon și indică, după caz, pentru un moment și o dată anume, cantitatea de radioactivitate pe doză sau pe flacon și numărul de capsule sau, pentru lichide, numărul de mililitri din recipient.

(3) Eticheta flaconului cuprinde următoarele informații:

(a) denumirea sau codul medicamentului, inclusiv denumirea sau simbolul chimic al radionuclidului;

(b) numărul de identificare al lotului și data expirării;

(c) simbolul internațional pentru radioactivitate;

(d) numele și adresa producătorului;

(e) cantitatea de radioactivitate în conformitate cu alineatul (2).

(4) Autoritatea competentă se asigură că în ambalajul produselor radiofarmaceutice, al generatorilor de radionuclizi, al kiturilor de radionuclizi sau al precursorilor radionuclidici este introdus un prospect detaliat cu instrucțiuni. Textul acestui prospect este stabilit în conformitate cu articolul 64 alineatul (1). De asemenea, prospectul include orice precauții care trebuie să fie luate de către utilizator și pacient în cursul preparării și al administrării medicamentului, precum și precauții speciale pentru distrugerea ambalajelor și a conținutului neutilizat al acestora.

*Articolul 69*

Cerințe speciale de informare pentru antimicrobiene

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață asigură disponibilitatea materialelor educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății~~, inclusiv prin intermediul reprezentanților de vânzări medicali, astfel cum se menționează la articolul 175 alineatul (1) litera (c)~~, în ceea ce privește utilizarea adecvată a instrumentelor de diagnosticare, testarea sau alte metode de diagnosticare legate de agenții patogeni rezistenți la antimicrobiene, care pot oferi informații cu privire la utilizarea antimicrobianului. ***Orice material de informare trebuie să fie compatibil cu rezumatul caracteristicilor produsului.*** **[AM 189]**

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață include în ambalajul antimicrobienelor un document care conține informații specifice despre medicamentul în cauză și care este pus la dispoziția pacientului în plus față de prospectul produsului („card de informare”) cu informații privind rezistența la antimicrobiene și utilizarea și eliminarea corespunzătoare a antimicrobienelor.

Statele membre ~~pot decide ca~~***se asigură că*** respectivul card de informare ~~să fie~~***este*** pus la dispoziție pe suport de hârtie sau ***atât pe suport de hârtie, cât și*** în format electronic~~, sau ambele. În absența unor astfel de norme specifice într-un stat membru,~~ în ambalajul unui antimicrobian ~~se include un card de informare pe suport de hârtie~~. **[AM 190]**

(3) Textul cardului de informare este aliniat la anexa VI.

***Statele membre introduc la nivel comunitar sisteme adecvate de eliminare a antimicrobienelor și informează publicul larg cu privire la metodele corecte de eliminare a antimicrobienelor.*** **[AM 191]**

***3a. Comisia poate adopta acte de punere în aplicare prin care să stabilească standarde suplimentare pentru cardul de informare, după ce consultă agenția. Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2).*** **[AM 192]**

*Articolul 70*

Lizibilitate

Prospectul însoțitor și specificațiile de etichetare menționate în prezentul capitol sunt lizibile, ușor de înțeles și de nești.

*Articolul 71*

Accesibilitatea pentru persoanele cu handicap

Denumirea medicamentului este, de asemenea, exprimată în format Braille pe ambalaj. Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că prospectul însoțitor menționat la articolul 63 este pus la dispoziție la cererea organizațiilor de pacienți în formate adecvate pentru persoanele cu handicap, inclusiv pentru nevăzători și persoanele cu deficiențe de vedere.

*Articolul 72*

Cerințele de etichetare ale statelor membre

(1) Fără a aduce atingere articolului 77, statele membre pot impune utilizarea anumitor forme de etichetare a medicamentului care să permită indicarea:

(a) prețului medicamentului;

(b) condițiilor de compensare de către organizațiile de asigurări sociale;

(c) regimului juridic al eliberării către pacient, în conformitate cu capitolul IV;

(d) autenticității și identificării în conformitate cu articolul 67 alineatul (5).

(2) În cazul medicamentelor pentru care s-a acordat o autorizație centralizată de introducere pe piață, astfel cum se menționează la articolul 5, statele membre respectă, atunci când aplică prezentul articol, orientările detaliate menționate la articolul 77.

*Articolul 73*

Simboluri și pictogramă

Ambalajul exterior***, ambalajul direct*** și prospectul însoțitor pot include simboluri sau pictograme având drept scop clarificarea anumitor informații prevăzute la articolul ~~la articolul~~ 64 alineatul (1)***, la articolul 65*** și la articolul ~~65~~**69**, precum și alte informații compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului care sunt utile pentru pacient**,** cu excluderea oricărui element de natură publicitară. **[AM 193]**

*Articolul 74*

Cerințe lingvistice

(1) Informațiile enumerate la articolele 64 și 65 pe care trebuie să le conțină etichetele sunt prezentate într-o limbă oficială sau în limbile oficiale ale statului membru pe a cărui piață este introdus medicamentul, în conformitate cu specificarea făcută de respectivul stat membru în scopul prezentei directive.

(2) Alineatul (1) nu împiedică inscripționarea acestor informații în mai multe limbi, cu condiția ca în toate limbile utilizate să apară aceleași informații.

(3) Prospectul însoțitor trebuie să fie ușor lizibil într-o limbă oficială sau în limbile oficiale ale statului membru pe a cărui piață este introdus medicamentul, în conformitate cu specificarea făcută de respectivul stat membru în scopul prezentei directive.

(4) Autoritățile competente ale statului membru pot acorda, de asemenea, o derogare integrală sau parțială de la obligația ca eticheta și prospectul însoțitor să fie într-o limbă oficială sau în limbile oficiale ale statului membru pe a cărui piață este introdus medicamentul, în conformitate cu specificarea făcută de respectivul stat membru în scopul prezentei directive. ***În cazul în care o autoritate competentă acordă o derogare totală sau parțială de la cerințele lingvistice care se aplică etichetei sau prospectului însoțitor, dreptul pacienților la un exemplar tipărit al documentului în limba oficială a statului membru sau în limbile oficiale ale acestuia este garantat la cerere și gratuit.*** **[AM 194]**

În scopul ambalajelor multilingve, statele membre pot permite utilizarea pe etichetă și în prospectul însoțitor a unei limbi oficiale a Uniunii care este înțeleasă în mod obișnuit în statele membre în care este comercializat ambalajul multilingv.

*Articolul 75*

Derogări ale statelor membre de la cerințele privind etichetarea și prospectul însoțitor

Sub rezerva măsurilor pe care le consideră necesare pentru protejarea sănătății publice, autoritățile competente ale statelor membre pot acorda o derogare de la obligația ca informațiile prevăzute la articolele 64 și 65 să apară pe etichetă și în prospectul însoțitor în următoarele cazuri:

(a) în cazul în care medicamentul nu este destinat a fi livrat direct pacientului;

(b) în cazul în care există probleme în ceea ce privește disponibilitatea medicamentului;

(c) în cazul în care există constrângeri de spațiu din cauza dimensiunii ambalajului sau a prospectului însoțitor sau în cazul ambalajelor sau al prospectelor însoțitoare multilingve;

(d) în cazul unei urgențe de sănătate publică;

(e) pentru facilitarea accesului la medicamente în statele membre.

*Articolul 76*

Aprobarea informațiilor privind etichetarea și prospectul însoțitor

(1) Una sau mai multe machete ale ambalajului exterior și ale ambalajului direct ale medicamentului, împreună cu prospectul însoțitor, se prezintă autorităților competente în materie de autorizare a introducerii pe piață, în cazul în care este cerută autorizația de introducere pe piață. Rezultatele evaluărilor realizate în cooperare cu grupurile țintă de pacienți sunt de asemenea transmise autorității competente.

(2) Autoritatea competentă refuză autorizația de introducere pe piață în cazul în care etichetarea sau prospectul însoțitor nu sunt conforme cu dispozițiile prezentului capitol sau în cazul în care nu sunt conforme cu informațiile enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului.

(3) Toate propunerile de modificare a etichetării sau a prospectului însoțitor reglementate de prezentul capitol și care nu se referă la rezumatul caracteristicilor produsului sunt prezentate autorităților competente. În cazul în care autoritățile competente nu se opun unei propuneri de modificare în termen de 90 de zile de la prezentarea cererii, solicitantul poate pune în aplicare modificarea.

(4) Faptul că autoritatea competentă nu refuză o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu alineatul (2) sau o modificare a etichetării sau a prospectului însoțitor în conformitate cu alineatul (3) nu aduce atingere răspunderii juridice generale a producătorului și a titularului autorizației de introducere pe piață.

*Articolul 77*

Orientări privind specificațiile de etichetare

Comisia, în consultare cu statele membre și părțile în cauză, elaborează și publică orientări detaliate privind în special:

(a) formularea anumitor avertismente speciale pentru anumite categorii de medicamente;

***(aa) formularea privind utilizarea prudentă și eliminarea în siguranță a antimicrobienelor;*** **[AM 195]**

(b) necesarul de informații specifice în cazul medicamentelor eliberate fără prescripție medicală;

(c) lizibilitatea informațiilor prevăzute pe etichetă și în prospectul însoțitor;

(d) metodele de identificare și de autentificare a medicamentelor;

(e) lista de excipienți care trebuie să apară pe eticheta medicamentelor și modul în care trebuie să fie indicați acești excipienți;

(f) dispozițiile armonizate pentru aplicarea articolului 72.

*Articolul 78*

Introducerea pe piață a medicamentelor etichetate

Statele membre nu pot interzice sau împiedica introducerea pe piață a medicamentelor pe teritoriul lor din motive legate de etichetare sau de prospectul însoțitor, dacă acestea sunt conforme cu cerințele prezentului capitol.

*Articolul 79*

Nerespectarea cerințelor privind etichetarea și prospectul însoțitor

În cazul în care nu sunt respectate dispozițiile prezentului capitol, iar o notificare adresată titularului autorizației de introducere pe piață în cauză rămas fără efect, autoritățile competente din statele membre pot suspenda autorizația de introducere pe piață, până când etichetarea și prospectul însoțitor al medicamentului în cauză se conformează cu cerințele prezentului capitol.

Capitolul VII

Protecție normativă, nevoi medicale nesatisfăcute și recompense pentru medicamentele pediatrice

*Articolul 80*

Protecția normativă a datelor și a pieței

(1) În perioada stabilită în conformitate cu articolul 81 („perioada de protecție normativă a datelor”), un al solicitant al unei autorizații de introducere pe piață ulterioare nu face trimitere la datele menționate în anexa I prezentate inițial în vederea obținerii unei autorizații de introducere pe piață.

(2) Un medicament vizat de o autorizație de introducere pe piață ulterioară menționată la alineatul (1) nu se introduce pe piață pentru o perioadă de doi ani de la expirarea perioadelor relevante de protecție normativă a datelor menționate la articolul 81.

***(2a) Perioada menționată la alineatul (2) al prezentului articol se prelungește cu o perioadă suplimentară de un an, în cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață obține, în perioada de protecție a datelor menționată la articolul 81, o autorizație pentru o indicație terapeutică suplimentară, cu condiția ca titularul autorizației de introducere pe piață să fi demonstrat, cu date justificative, existența unui beneficiu clinic important în comparație cu terapiile existente. Prelungirea respectivă poate fi acordată o singură dată.*** **[AM 196]**

(3) Prin derogare de la alineatul (1), titularul autorizației de introducere pe piață în cauză poate acorda solicitantului unei alte autorizații de introducere pe piață o scrisoare de acces la datele sale prezentate în temeiul anexei I, astfel cum se menționează la articolul 14.

(4) Prin derogare de la alineatele (1) și (2), în cazul în care o autoritate relevantă ~~din Uniune~~***a unui stat membru al Uniunii*** a acordat unei părți o licență obligatorie ~~pentru a răspunde unei urgențe de sănătate publică~~***, în condițiile prevăzute de dreptul Uniunii și cu respectarea acordurilor internaționale***, protecția datelor și protecția pe piață se suspendă în ceea ce privește partea respectivă în măsura în care licența obligatorie impune acest lucru și ***doar*** pe durata perioadei de valabilitate a licenței obligatorii***, în statul membru (statele membre) în care s-a acordat licența obligatorie***. **[AM 197]**

***(4a) Titularul autorizației de introducere pe piață a medicamentului pentru care a fost acordată o licență obligatorie este informat fără întârziere despre decizie.*** **[AM 198]**

(5) Perioada de protecție a datelor prevăzută la alineatul (1) se aplică, de asemenea, în statele membre în care medicamentul nu este autorizat sau nu mai este autorizat.

*Articolul 81*

Perioadele de protecție normativă a datelor

(1) Perioada de protecție normativă a datelor este de ***șapte ani și șase luni***~~șase ani~~ de la data la care a fost acordată autorizația de introducere pe piață pentru medicamentul respectiv, în conformitate cu articolul 6 alineatul (2). Pentru autorizațiile de introducere pe piață care aparțin aceleiași autorizații generale de introducere pe piață, perioada de protecție a datelor începe de la data la care a fost acordată în Uniune autorizația inițială de introducere pe piață. **[AM 199]**

(2) Sub rezerva unei evaluări științifice efectuate de autoritatea competentă relevantă, perioada de protecție a datelor menționată la alineatul (1) se prelungește cu:

~~(a) 24 de luni, în cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață demonstrează că sunt îndeplinite condițiile menționate la articolul 82 alineatul (1) în termen de doi ani de la data la care a fost acordată autorizația de introducere pe piață sau în termen de trei ani de la data respectivă pentru oricare dintre următoarele entități:~~

~~(i) IMM-urile în sensul Recomandării 2003/361/CE a Comisiei;~~

~~(ii) entitățile care nu desfășoară o activitate economică („entitate non-profit”) și~~

~~(iii) întreprinderile care, la momentul acordării autorizației de introducere pe piață, nu au primit mai mult de cinci autorizații centralizate de introducere pe piață pentru întreprinderea în cauză sau, în cazul unei întreprinderi care aparține unui grup, pentru grupul din care face parte, de la înființarea întreprinderii sau a grupului, oricare dintre acestea survine mai întâi;~~ **[AM 200]**

(b) ~~șase~~***12*** luni, în cazul în care solicitantul autorizației de introducere pe piață demonstrează, în momentul depunerii cererii inițiale de autorizație de introducere pe piață, că medicamentul răspunde unei nevoi medicale nesatisfăcute, astfel cum se menționează la articolul 83; **[AM 201]**

(c) șase luni, pentru medicamentele care conțin o substanță activă nouă, în cazul în care trialurile clinice care susțin cererea inițială de autorizație de introducere pe piață utilizează un comparator relevant și bazat pe dovezi, în conformitate cu consilierea științifică furnizată de agenție;

***(ca) șase luni, în cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață demonstrează că o parte importantă a activităților de cercetare și dezvoltare, inclusiv a celor preclinice și clinice, pentru medicament s-a desfășurat în Uniune și cel puțin parțial în colaborare cu entități publice, inclusiv cu spitale universitare, centre de excelență sau bioclustere din Uniune.*** **[AM 202]**

~~(d) 12 luni, în cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață obține, în perioada de protecție a datelor, o autorizație pentru o indicație terapeutică suplimentară pentru care titularul autorizației de introducere pe piață a demonstrat, cu date justificative, un beneficiu clinic semnificativ în comparație cu terapiile existente.~~ **[AM 203]**

În cazul unei autorizații de introducere pe piață condiționate acordate în conformitate cu articolul 19 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], prelungirea menționată la primul paragraf litera (b) se aplică numai dacă, în termen de patru ani de la acordarea autorizației de introducere pe piață condiționate, medicamentul a primit o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu articolul 19 alineatul (7) din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

~~Prelungirea menționată la primul paragraf litera (d) poate fi acordată o singură dată.~~ **[AM 204]**

***Până la... [12 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive], Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a completa prezenta directivă prin stabilirea aspectelor procedurale și a criteriilor menționate la primul paragraf litera (ca) de la prezentul alineat.*** **[AM 205]**

(3) Agenția stabilește orientările științifice menționate la alineatul (2) litera (c) privind criteriile pentru propunerea unui comparator pentru un trial clinic, ținând seama de rezultatele consultării Comisiei și a autorităților sau organismelor implicate în mecanismul de consultare menționat la articolul 162 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

***(3a) Protecția normativă menționată la alineatele (1) și (2) nu depășește opt ani și șase luni.*** **[AM 206]**

~~*Articolul 82*~~

~~Prelungirea perioadei de protecție a datelor pentru medicamentele furnizate în statele membre~~

~~(1) Prelungirea perioadei de protecție a datelor menționată la articolul 81 alineatul (2) primul paragraf litera (a) se acordă medicamentelor numai dacă acestea sunt eliberate și furnizate în mod continuu în lanțul de aprovizionare într-o cantitate suficientă și în prezentările necesare pentru a acoperi nevoile pacienților din statele membre în care este valabilă autorizația de introducere pe piață.~~

~~Prelungirea menționată la primul paragraf se aplică medicamentelor cărora li s-a acordat o autorizație centralizată de introducere pe piață, astfel cum se menționează la articolul 5, sau cărora li s-a acordat o autorizație națională de introducere pe piață prin intermediul procedurii descentralizate, astfel cum se menționează în capitolul III secțiunea 3.~~

~~(2) Pentru a primi o prelungire menționată la articolul 81 alineatul (2) primul paragraf litera (a), titularul autorizației de introducere pe piață solicită o modificare a autorizației de introducere pe piață relevante.~~

~~Cererea de modificare se depune între 34 și 36 de luni de la data la care a fost acordată autorizația inițială de introducere pe piață sau, în cazul entităților menționate la articolul 81 alineatul (2) primul paragraf litera (a), între 46 și 48 de luni de la data respectivă.~~

~~Cererea de modificare conține documentația din partea statelor membre în care este valabilă autorizația de introducere pe piață. Aceste documente:~~

~~(a) confirmă că pe teritoriul lor au fost îndeplinite condițiile prevăzute la alineatul (1) sau~~

~~(b) prevăd o renunțare la condițiile prevăzute la alineatul (1) pe teritoriul lor în scopul prelungirii.~~

~~Deciziile pozitive adoptate în conformitate cu articolele 2 și 6 din Directiva 89/105/CEE [48] a Consiliului sunt considerate echivalente cu o confirmare menționată la al treilea paragraf litera (a).~~

~~(3) Pentru a primi documentația menționată la alineatul (2) al treilea paragraf, titularul autorizației de introducere pe piață adresează o cerere statului membru relevant. În termen de 60 de zile de la cererea titularului autorizației de introducere pe piață, statul membru emite o confirmare de conformitate sau o declarație de neconformitate motivată sau, alternativ, furnizează o declarație de necontestare pentru a prelungi perioada de protecție normativă a datelor în temeiul prezentului articol.~~

~~(4) În cazurile în care un stat membru nu a răspuns cererii titularului autorizației de introducere pe piață în termenul menționat la alineatul (3), se consideră că a fost furnizată o declarație de necontestare.~~

~~Pentru medicamentele pentru care s-a acordat o autorizație centralizată de introducere pe piață, Comisia modifică autorizația de introducere pe piață în conformitate cu articolul 47 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] pentru a prelungi perioada de protecție a datelor. Pentru medicamentele pentru care s-a acordat o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu procedura descentralizată, autoritățile competente ale statelor membre modifică autorizația de introducere pe piață în conformitate cu articolul 92 pentru a prelungi perioada de protecție a datelor.~~

~~[48] Directiva 89/105/CEE a Consiliului din 21 decembrie 1988 privind transparența măsurilor care reglementează stabilirea prețurilor medicamentelor de uz uman și includerea acestora în domeniul de aplicare al sistemelor naționale de asigurări de sănătate (JO L 40, 11.2.1989, p. 8).~~

~~(5) Reprezentanții statelor membre pot solicita Comisiei să discute aspecte legate de aplicarea practică a prezentului articol în cadrul comitetului instituit prin Decizia 75/320/CEE a Consiliului~~ ([49]) ~~(„Comitetul farmaceutic"). Comisia poate invita organismele responsabile cu evaluarea tehnologiilor medicale menționate în Regulamentul (UE) 2021/2282 sau organismele naționale responsabile cu stabilirea prețurilor și compensarea, după caz, să participe la deliberările Comitetului farmaceutic.~~

~~(6) Pe baza experienței statelor membre și a părților interesate relevante, Comisia poate adopta măsuri de punere în aplicare referitoare la aspectele procedurale menționate la prezentul articol și la condițiile menționate la alineatul (1). Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura menționată la articolul 214 alineatul (2).~~ **[AM 207]**

*Articolul 83*

Medicamente care răspund unei nevoi medicale nesatisfăcute

(1) Se consideră că un medicament răspunde unei nevoi medicale nesatisfăcute dacă cel puțin una dintre indicațiile sale terapeutice se referă la o boală care pune în pericol viața sau la o boală invalidantă severă și dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

(a) nu există niciun medicament autorizat în Uniune pentru această boală sau, în cazul în care, în pofida faptului că sunt medicamente autorizate pentru o astfel de boală în Uniune, boala este asociată cu un nivel ridicat rămas de morbiditate sau de mortalitate;

(b) utilizarea medicamentului are ca rezultat o reducere semnificativă a morbidității sau a mortalității bolii pentru populația relevantă de pacienți.

(2) Se consideră că medicamentele desemnate ca medicamente orfane menționate la articolul 67 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] răspund unei nevoi medicale nesatisfăcute.

(3) În cazul în care agenția adoptă orientări științifice pentru aplicarea prezentului articol, aceasta consultă Comisia și autoritățile sau organismele ***și părțile interesate*** menționate la articolul 162 ***alineatul (1) și, respectiv, alineatul (2)*** din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit]. **[AM 208]**

*Articolul 84*

Protecția datelor pentru medicamentele cu utilizare reorientată

(1) Se acordă o perioadă de protecție normativă a datelor de patru ani pentru un medicament cu privire la o nouă indicație terapeutică care nu a fost autorizată anterior în Uniune, cu următoarele condiții:

(a) au fost efectuate studii nonclinice sau clinice adecvate în legătură cu indicația terapeutică care demonstrează că aceasta prezintă un beneficiu clinic semnificativ și

(b) medicamentul este autorizat în conformitate cu articolele 9-12 și nu a beneficiat anterior de protecția datelor sau au trecut 25 de ani de la acordarea autorizației inițiale de introducere pe piață a medicamentului în cauză.

(2) Perioada de protecție a datelor menționată la alineatul (1) poate fi acordată o singură dată pentru orice medicament dat.

(3) În perioada de protecție a datelor menționată la alineatul (1), autorizația de introducere pe piață indică faptul că medicamentul este un medicament existent autorizat în Uniune care a fost autorizat cu o indicație terapeutică suplimentară.

([49]) ~~Decizia Consiliului din 20 mai 1975 privind constituirea Comitetului farmaceutic (JO L 147, 9.6.1975, p. 23).~~

*Articolul 85*

Derogare de la protecția drepturilor de proprietate intelectuală

Nu se consideră că sunt încălcate drepturile de brevet sau certificatele suplimentare de protecție în temeiul [Regulamentului (CE) nr. 469/2009 – OP: de înlocuit referința cu un nou instrument atunci când este adoptat] atunci când ~~un medicament de referință este utilizat în următoarele scopuri~~***studiile, testele și alte activități necesare sunt realizate în scopul***: **[AM 209]**

~~(a)~~ studii, teste și alte activități efectuate pentru a genera date pentru o cerere, pentru: **[AM 210]**

(i) ~~o autorizație~~***obținerea unei autorizații*** de introducere pe piață ~~a medicamentelor generice, biosimilare, hibride sau biohibride și pentru~~***și*** modificările ulterioare; **[AM 211]**

(ii) ~~evaluarea~~***efectuarea unei evaluări a*** tehnologiilor medicale, astfel cum sunt definite în Regulamentul (UE) 2021/2282; **[AM 212]**

(iii) ~~stabilirea~~***obținerea aprobării stabilirii*** prețurilor și ~~compensarea~~***a compensării***; ***și*** **[AM 213]**

***(iiia) cerințele practice ulterioare asociate acestor activități.*** **[AM 214]**

Activitățile desfășurate exclusiv în scopurile prevăzute la ~~litera (a) pot include~~***alineatul (1) includ, după caz,*** depunerea cererii de autorizație de introducere pe piață și oferirea, fabricarea, vânzarea, furnizarea, depozitarea, importul, utilizarea și achiziționarea de medicamente sau procese brevetate, inclusiv de către furnizori și prestatori de servicii terți. **[AM 215]**

Această excepție nu se aplică introducerii pe piață a medicamentelor care rezultă din aceste activități.

***Articolul 85a***

***Neinterferența drepturilor de proprietate intelectuală***

***(1) Statele membre consideră că procedurile și deciziile menționate la articolul 85 sunt proceduri de reglementare sau administrative care, ca atare, sunt independente de asigurarea respectării drepturilor de proprietate intelectuală.***

***(2) Protecția drepturilor de proprietate intelectuală nu constituie un motiv valabil pentru a refuza, suspenda, amâna, retrage sau revoca deciziile menționate la articolul 85.***

***(3) Alineatele (1) și (2) se aplică fără a aduce atingere legislației Uniunii și legislației naționale referitoare la protejarea proprietății intelectuale.*** **[AM 216]**

*Articolul 86*

Recompense pentru medicamente pediatrice

(1) În cazul în care o cerere de autorizație de introducere pe piață include rezultatele tuturor studiilor efectuate în conformitate cu un plan de investigație pediatrică aprobat, titularul brevetului sau al certificatului suplimentar de protecție are dreptul la o prelungire cu șase luni a perioadei menționate la articolul 13 alineatele (1) și (2) din [Regulamentul (CE) nr. 469/2009 – OP: de înlocuit referința cu un nou instrument atunci când este adoptat].

Primul paragraf se aplică și atunci când realizarea planului de investigație pediatrică aprobat nu reușește să conducă la autorizarea unei indicații pediatrice, dar rezultatele studiilor efectuate sunt reflectate în rezumatul caracteristicilor produsului și, după caz, în prospectul însoțitor al medicamentului în cauză.

(2) Includerea într-o autorizație de introducere pe piață a declarației menționate la articolul 49 alineatul (2) din prezenta directivă sau la articolul 90 alineatul (2) din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] se utilizează în scopul aplicării alineatului (1).

(3) Atunci când au fost utilizate procedurile prevăzute în capitolul III secțiunile 3 și 4, prelungirea cu șase luni a perioadei menționate la alineatul (1) se acordă numai atunci când produsul este autorizat în toate statele membre.

(4) În cazul unei cereri pentru indicații terapeutice noi, inclusiv indicații pediatrice, forme farmaceutice noi, concentrații noi și noi căi de administrare a medicamentelor autorizate care sunt protejate fie printr-un certificat suplimentar de protecție în temeiul [Regulamentului (CE) nr. 469/2009 – OP: de înlocuit referința cu un nou instrument atunci când este adoptat], fie printr-un brevet care îndeplinește condițiile pentru acordarea certificatului suplimentar de protecție care conduce la autorizarea unei noi indicații pediatrice, alineatele (1), (2) și (3) nu se aplică în cazul în care solicitantul solicită și obține o prelungire cu un an a perioadei de protecție a comercializării medicamentului în cauză pe motiv că această indicație pediatrică nouă aduce un beneficiu clinic semnificativ în comparație cu terapiile existente, în conformitate cu articolul 81 alineatul (2) primul paragraf litera (d).

***Articolul 86a***

***Raportarea privind accesul la medicamente***

***Comisia, în colaborare cu statele membre, elaborează indicatori de măsurare a accesului la medicamente în Uniune. Indicatorii respectivi se bazează pe dovezi, sunt măsurabili și sunt revizuiți periodic pentru a reflecta evoluția peisajului asistenței medicale în Uniune.***

***Comisia publică un raport de evaluare a accesului la medicamente și a barierelor în calea îmbunătățirii acestui acces în fiecare stat membru și global la nivelul Uniunii. Raportul este pus la dispoziția publicului.***

***Pe baza raportului, Comisia creează un site web consacrat, cu informații ușor accesibile privind indicatorii de acces și accesul la medicamente în Uniune, destinat publicului larg și părților interesate relevante.***

***Raportul se întocmește pentru prima dată până la [data încheierii celui de-al doilea an de la data intrării în vigoare a prezentei directive] și, ulterior, o dată la cinci ani.*** **[AM 217]**

Capitolul VIII

Măsuri ulterioare acordării autorizației de introducere pe piață

*Articolul 87*

Studii post-autorizare impuse

(1) După acordarea autorizației de introducere pe piață, autoritatea competentă a statului membru poate impune titularului autorizației de introducere pe piață obligația:

(a) să efectueze un studiu de siguranță post-autorizare, dacă există preocupări privind riscurile asociate unui medicament autorizat. În cazul în care aceleași preocupări se referă la mai multe medicamente, autoritatea competentă a statului membru încurajează titularii autorizațiilor de introducere pe piață în cauză, după consultarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, să efectueze un studiu de siguranță post-autorizare comun;

(b) să efectueze un studiu de eficacitate post-autorizare atunci când datele disponibile cu privire la o boală sau metodologia clinică indică faptul că este posibil ca evaluările anterioare privind eficacitatea să trebuiască să fie revizuite în mod semnificativ. Obligația de a efectua studii de eficacitate post-autorizare se bazează pe actele delegate adoptate în conformitate cu articolul 88, ținând seama, în același timp, de orientările științifice menționate la articolul 123;

(c) să efectueze un studiu de evaluare post-autorizare a riscurilor de mediu, colectarea de date de monitorizare sau informații privind utilizarea, în cazul în care există preocupări cu privire la riscurile de mediu sau pentru sănătatea publică, inclusiv rezistența la antimicrobiene, cauzate de un medicament autorizat sau de o substanță activă conexă***; în cazul în care studiul post-autorizare de evaluare a riscurilor pentru mediu se referă la un antimicrobian, acesta conține date relevante și comparabile privind volumul vânzărilor și utilizarea pe tipuri de antimicrobiene; agenția cooperează cu statele membre și cu alte agenții ale Uniunii pentru a analiza aceste date și publică un raport anual; agenția ia în considerare aceste date atunci când adoptă orice orientări și recomandări relevante***. **[AM 218]**

În cazul în care aceleași preocupări se referă la mai multe medicamente, autoritatea competentă a statului membru încurajează titularii autorizațiilor de introducere pe piață în cauză, după consultarea agenției, să efectueze un studiu de evaluare post-autorizare a riscurilor de mediu comun.

Impunerea unei astfel de obligații se justifică în mod corespunzător, se notifică în scris și include obiectivele și calendarul pentru realizarea și prezentarea studiului. ***Informațiile privind studiile post-autorizare impuse sunt consemnate în Raportul european public de evaluare a produsului și într-o bază de date a autorității competente.*** **[AM 219]**

(2) Autoritatea competentă a statului membru oferă titularului autorizației de introducere pe piață posibilitatea de a prezenta observații scrise referitoare la impunerea obligației în termenul stabilit de aceasta, în cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață solicită acest lucru în termen de 30 de zile de la primirea notificării scrise a obligației.

(3) Pe baza observațiilor scrise ale titularului autorizației de introducere pe piață, autoritatea competentă a statului membru retrage sau confirmă obligația în cauză. În cazul în care autoritatea competentă a statului membru confirmă obligația, autorizația de introducere pe piață se modifică pentru a include obligația respectivă sub forma unei condiții pentru obținerea autorizației de introducere pe piață și, după caz, sistemul de gestionare a riscurilor este actualizat în consecință.

*Articolul 88*

Acte delegate privind studiile de eficacitate post-autorizare

(1) În vederea stabilirii situațiilor în care pot fi necesare studii de eficacitate post-autorizare în temeiul articolelor 44 și 87, Comisia poate adopta, prin intermediul unor acte delegate în conformitate cu articolul 215, măsuri de completare a dispozițiilor de la articolele 44 și 87.

(2) Pentru adoptarea respectivelor acte delegate, Comisia hotărăște în conformitate cu dispozițiile prezentei directive.

*Articolul 89*

Înregistrarea condițiilor legate de autorizațiile de introducere pe piață

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață include în sistemul de gestionare a riscurilor toate condițiile de siguranță sau eficacitate menționate la articolele 44, 45 și 87.

(2) Statele membre informează agenția cu privire la autorizațiile de introducere pe piață pe care le-au acordat sub rezerva condițiilor prevăzute la articolele 44 și 45 și cu privire la orice obligații impuse în conformitate cu articolul 87.

*Articolul 90*

Actualizarea autorizației de introducere pe piață legată de progresul științific și tehnologic

(1) După acordarea unei autorizații de introducere pe piață în conformitate cu capitolul III, titularul autorizației de introducere pe piață ia în considerare progresele științifice și tehnice în ceea ce privește metodele de fabricație și de control menționate în cererea pentru respectiva autorizație de introducere pe piață și introduce orice modificare necesară pentru a permite ca medicamentul să fie fabricat și controlat prin utilizarea unor metode științifice general acceptate.

Aceste modificări sunt supuse aprobării autorității competente din statul membru în cauză.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață furnizează fără o întârziere nejustificată autorității competente a statului membru orice informație nouă care ar putea atrage după sine modificarea datelor sau a documentelor menționate la articolul 6, la articolele 9-13, la articolul 62, la articolul 41 alineatul (5), în anexa I sau în anexa II.

În special, titularul autorizației de introducere pe piață informează fără o întârziere nejustificată autoritatea competentă a statului membru cu privire la orice interdicție sau restricție impusă titularului autorizației de introducere pe piață sau oricărei entități aflate în relație contractuală cu titularul autorizației de introducere pe piață de către autoritățile competente din orice țară în care este comercializat medicamentul și cu privire la alte informații noi care ar putea influența evaluarea beneficiilor și a riscurilor medicamentului în cauză. Informațiile includ atât rezultatele pozitive, cât și cele negative ale trialurilor clinice sau ale altor studii pentru toate indicațiile terapeutice și populațiile, indiferent dacă acestea figurează sau nu în autorizația de introducere pe piață, precum și datele privind utilizarea medicamentului în cazul în care această utilizare este în afara condițiilor din autorizația de introducere pe piață.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că condițiile autorizației de introducere pe piață, inclusiv rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor sunt actualizate în funcție de cunoștințele științifice actuale, inclusiv concluziile evaluării și recomandările puse la dispoziția publicului prin intermediul portalului web european privind medicamentele, creat în conformitate cu articolul 104 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

(4) Autoritatea competentă a statului membru poate solicita în orice moment titularului autorizației de introducere pe piață să prezinte date care să demonstreze că raportul beneficiu-risc rămâne favorabil. Titularul autorizației de introducere pe piață transmite în termenul stabilit un răspuns complet la orice astfel de solicitare. De asemenea, titularul autorizației de introducere pe piață transmite în termenul stabilit un răspuns complet la orice solicitare a unei autorități competente cu privire la punerea în aplicare a oricărei măsuri impuse anterior, inclusiv a măsurilor de reducere la minim a riscurilor.

(5) Autoritatea competentă a statului membru poate oricând să solicite titularului autorizației de introducere pe piață să transmită o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilență. Titularul autorizației de introducere pe piață transmite copia respectivă în termen de șapte zile de la primirea solicitării.

(6) De asemenea, titularul autorizației de introducere pe piață transmite în termenul stabilit un răspuns complet la orice solicitare din partea unei autorități competente cu privire la punerea în aplicare a oricărei măsuri impuse anterior cu privire la riscurile de mediu sau pentru sănătatea publică, inclusiv rezistența la antimicrobiene.

*Articolul 91*

Actualizarea planurilor de gestionare a riscurilor

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață a unui medicament menționat la articolele 9 și 11 prezintă autorităților competente din statele membre în cauză un plan de gestionare a riscurilor și un rezumat al acestuia, în cazul în care autorizația de introducere pe piață a medicamentului de referință este retrasă, dar autorizația de introducere pe piață pentru medicamentul menționat la articolele 9 și 11 este menținută.

Planul de gestionare a riscurilor și rezumatul acestuia se transmit autorităților competente din statele membre în cauză în termen de 60 de zile de la retragerea autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul de referință prin intermediul unei modificări.

(2) Autoritatea competentă a statului membru poate impune titularului autorizației de introducere pe piață a unui medicament menționat la articolele 9 și 11 obligația de a prezenta un plan de gestionare a riscurilor și un rezumat al acestuia în cazul în care:

(a) au fost impuse măsuri suplimentare de reducere la minim a riscurilor în ceea ce privește medicamentul de referință sau

(b) aceasta este justificată din motive de farmacovigilență.

(3) În cazul menționat la alineatul (2) litera (a), planul de gestionare a riscurilor este aliniat la planul de gestionare a riscurilor pentru medicamentul de referință.

(4) Impunerea obligației menționate la alineatul (3) este justificată în mod corespunzător în scris, notificată titularului autorizației de introducere pe piață și include termenul pentru prezentarea planului de gestionare a riscurilor și a rezumatului prin intermediul unei modificări.

*Articolul 92*

Modificarea autorizației de introducere pe piață

(1) O cerere de modificare a unei autorizații de introducere pe piață depusă de titularul autorizației de introducere pe piață se depune prin mijloace electronice, în formatele puse la dispoziție de agenție, cu excepția cazului în care modificarea este o actualizare de către titularul autorizației de introducere pe piață a informațiilor acestuia deținute într-o bază de date.

(2) Modificările sunt clasificate în categorii diferite, în funcție de nivelul de risc pentru sănătatea publică și de potențialul impact asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului în cauză. Categoriile respective variază de la modificări ale condițiilor autorizației de introducere pe piață care pot avea cel mai mare impact asupra calității, siguranței și eficacității medicamentului, până la modificări care au un impact minim sau nu au niciun impact asupra acestora și până la modificări administrative.

(3) Procedurile de examinare a cererilor de modificări sunt proporționale cu riscul și impactul asociate. Acestea variază de la proceduri care permit punerea în aplicare numai în urma aprobării pe baza unei evaluări științifice complete, până la proceduri care permit punerea în aplicare imediată și notificarea ulterioară a autorității competente de către titularul autorizației de introducere pe piață. Astfel de proceduri pot include, de asemenea, actualizări de către titularul autorizației de introducere pe piață ale informațiilor sale deținute într-o bază de date. ***În cazul în care agenția consideră că acest lucru este justificat așa cum se cuvine, se iau în considerare și proceduri accelerate de evaluare pentru modificările care prezintă un interes major din punctul de vedere al sănătății publice.*** **[AM 220]**

(4) Comisia este împuternicită să adopte, în conformitate cu articolul 215, acte delegate de completare a prezentei directive, stabilind următoarele:

(a) categoriile menționate la alineatul (2) în care se clasifică modificările;

(b) normele de examinare a cererilor de modificare a condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață, inclusiv procedurile de actualizare prin intermediul unei baze de date;

(c) condițiile de depunere a unei singure cereri pentru mai multe modificări ale condițiilor aceleiași autorizații de introducere pe piață și pentru aceeași modificare a condițiilor mai multor autorizații de introducere pe piață;

(d) specificarea derogărilor de la procedurile de modificare în cazul în care actualizarea informațiilor din autorizația de introducere pe piață menționate în anexa I poate fi pusă în aplicare în mod direct;

(e) condițiile și procedurile de cooperare cu autoritățile competente ale țărilor terțe sau cu organizațiile internaționale în ceea ce privește examinarea cererilor de modificare a condițiilor autorizației de introducere pe piață.

*Articolul 93*

Modificarea autorizației de introducere pe piață în conformitate cu procedura descentralizată sau cu procedura de recunoaștere reciprocă

(1) Orice cerere a titularului autorizației de introducere pe piață de modificare a unei autorizații de introducere pe piață care a fost acordată în conformitate cu dispozițiile capitolului III secțiunile 3 și 4 se transmite tuturor statelor membre care au autorizat anterior medicamentul în cauză. Același lucru este valabil și în cazul în care autorizațiile inițiale de introducere pe piață au fost acordate prin proceduri separate.

(2) În caz de arbitraj prezentat Comisiei, procedura stabilită la articolele 41 și 42 se aplică prin analogie modificărilor efectuate autorizației de introducere pe piață.

*Articolul 94*

Modificarea autorizațiilor de introducere pe piață pe baza studiilor pediatrice

(1) Pe baza studiilor clinice pediatrice relevante primite în conformitate cu articolul 45 alineatul (1) din Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului ([50])***, după consultarea titularului autorizației de introducere pe piață***, autoritățile competente din statele membre pot modifica în consecință autorizația de introducere pe piață a medicamentului în cauză și pot actualiza rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul însoțitor al medicamentului în cauză. Autoritățile competente fac schimb de informații cu privire la studiile prezentate și, după caz, la implicațiile acestora pentru autorizațiile de introducere pe piață în cauză. **[AM 221]**

(2) Activitățile prevăzute la alineatul (1) se încheie în termen de cinci ani de la [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].

(3) În cazul în care un medicament a fost autorizat în temeiul dispozițiilor capitolului III, pe baza informațiilor primite în conformitate cu articolul 91 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], autoritățile competente din statele membre pot modifica în consecință autorizația de introducere pe piață a medicamentului în cauză și pot actualiza rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul însoțitor.

([50]) Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric și de modificare a Regulamentului (CEE) nr. 1768/92, a Directivei 2001/20/CE, a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1).

(4) Statele membre fac schimb de informații cu privire la studiile prezentate și, după caz, cu privire la implicațiile acestora pentru orice autorizație de introducere pe piață în cauză.

(5) Agenția coordonează schimbul de informații.

*Articolul 95*

Procedura de sesizare în interesul Uniunii

(1) În situații speciale în care sunt implicate interesele Uniunii, statele membre sau Comisia sesizează Comitetul pentru medicamente de uz uman în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 41 și 42 înainte de adoptarea oricărei decizii privind solicitarea, suspendarea sau retragerea unei autorizații de introducere pe piață, ori cu privire la orice altă modificare unei autorizații de introducere pe piață care apare necesară. Statele membre și Comisia țin seama în mod corespunzător de orice solicitare a solicitantului sau a titularului autorizației de introducere pe piață.

În cazul în care sesizarea are loc în urma evaluării datelor de farmacovigilență referitoare la un medicament autorizat, se sesizează Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență cu privire la chestiune și se poate aplica articolul 115 alineatul (2). Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență emite o recomandare în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 41. Recomandarea finală este transmisă Comitetului pentru medicamente de uz uman sau grupului de coordonare, după caz, și se aplică procedura prevăzută la articolul 115.

Cu toate acestea, în cazul în care unul dintre criteriile enumerate la articolul 114 alineatul (1) este îndeplinit, se aplică procedura prevăzută la articolele 114, 115 și 116.

Statul membru în cauză sau Comisia identifică în mod clar chestiunea care este supusă atenției comitetului și informează solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață.

Statele membre și solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață transmit comitetului toate informațiile disponibile referitoare la subiectul în cauză.

(2) În cazul în care sesizarea transmisă comitetului se referă la o grupă de medicamente sau o clasă terapeutică, agenția poate limita procedura la anumite părți specifice ale autorizației.

În acest caz, articolul 93 se aplică medicamentelor respective numai dacă acestea au făcut obiectul procedurilor de autorizare menționate în capitolul III secțiunile 3 și 4.

În cazul în care domeniul de aplicare al procedurii inițiate în temeiul prezentului articol se referă la o grupă de medicamente sau la o clasă terapeutică, medicamentele care fac obiectul unei autorizații centralizate de introducere pe piață care aparțin grupei sau clasei respective sunt, de asemenea, incluse în procedură.

(3) Fără a aduce atingere alineatului (1), în cazul în care, în orice etapă a procedurii, sunt necesare acțiuni urgente pentru a proteja sănătatea publică, un stat membru poate să suspende autorizația de introducere pe piață și să interzică utilizarea medicamentului în cauză pe teritoriul său până la adoptarea unei decizii definitive. Acesta informează Comisia, agenția și celelalte state membre cu privire la motivele acțiunii sale cel târziu în următoarea zi lucrătoare.

(4) În cazul în care domeniul de aplicare al procedurii inițiate în temeiul prezentului articol, astfel cum este stabilit în conformitate cu alineatul (2), include medicamente care fac obiectul unei autorizații centralizate de introducere pe piață și sunt necesare, în orice etapă a procedurii, acțiuni urgente pentru a proteja sănătatea publică, Comisia poate să suspende autorizațiile de introducere pe piață și să interzică utilizarea medicamentelor în cauză până la adoptarea unei decizii definitive. Comisia informează agenția și statele membre cu privire la motivele acțiunii sale cel târziu în următoarea zi lucrătoare.

Capitolul IX

Farmacovigilență

Secțiunea 1

Dispoziții generale

*Articolul 96*

Sistemul de farmacovigilență al statelor membre

(1) Statele membre operează un sistem de farmacovigilență în vederea îndeplinirii sarcinilor lor referitoare la farmacovigilență și în vederea participării la activitățile de farmacovigilență ale Uniunii***, inclusiv farmacovigilența studiilor de siguranță și de eficacitate post-autorizare pe termen lung la copii, incluzând, dacă este necesar, date provenite din utilizarea produsului în afara indicațiilor terapeutice***. **[AM 222]**

Sistemul de farmacovigilență este utilizat pentru a colecta informații cu privire la riscurile medicamentelor în ceea ce privește sănătatea pacienților sau a populației. Aceste informații se referă în special la reacțiile adverse apărute la om, atât ca urmare a utilizării medicamentului în condițiile autorizației de introducere pe piață, cât și ca urmare a utilizării în afara condițiilor din autorizației de introducere pe piață, precum și la reacțiile adverse asociate cu expunerea profesională.

(2) Cu ajutorul sistemului de farmacovigilență menționat la alineatul (1), statele membre efectuează o evaluare științifică a tuturor informațiilor, iau în considerare opțiunile existente pentru reducerea la minim a riscurilor și pentru prevenirea acestora și adoptă măsuri de reglementare cu privire la autorizația de introducere pe piață, după caz. Aceștia efectuează un audit periodic al sistemului lor de farmacovigilență și iau măsuri corective, dacă este necesar.

(3) Fiecare stat membru desemnează o autoritate competentă pentru îndeplinirea sarcinilor în domeniul farmacovigilenței.

(4) Comisia poate solicita statelor membre participarea, coordonată de agenție, la armonizarea și standardizarea internațională a măsurilor tehnice din domeniul farmacovigilenței.

*Articolul 97*

Responsabilitățile statelor membre în ceea ce privește activitățile de farmacovigilență

(1) Statele membre:

(a) iau toate măsurile corespunzătoare pentru a încuraja pacienții, medicii, farmaciștii și alți profesioniști din domeniul sănătății să raporteze reacțiile adverse suspectate autorității competente a statului membru și pot implica organizații care reprezintă consumatorii, pacienții și profesioniștii din domeniul sănătății pentru sarcinile respective, după caz;

(b) facilitează raportarea de către pacienți prin punerea la dispoziție a unor formate de raportare alternative, pe lângă formatele online;

(c) iau toate măsurile necesare pentru a obține date precise și verificabile pentru evaluarea științifică a rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate;

(d) se asigură că publicul beneficiază la timp de informații importante referitoare la aspectele de farmacovigilență, în ceea ce privește utilizarea unui medicament, prin intermediul publicării pe portalul web și prin alte mijloace de informare publică, după caz;

(e) se asigură, prin metode de colectare a informațiilor și, după caz, prin monitorizarea rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate, că s-au luat toate măsurile corespunzătoare pentru a identifica în mod clar toate medicamentele biologice prescrise, distribuite sau vândute pe teritoriul acestora și care fac obiectul unui raport privind reacțiile adverse suspectate, acordând atenția cuvenită denumirii medicamentului și numărului lotului**.;**

***(ea) facilitează protecția pacienților din perspectiva evenimentelor adverse prin elaborarea și punerea în practică a unor planuri pentru administrarea și manipularea în condiții de siguranță a medicamentelor, care pot presupune utilizarea sistemelor digitale de siguranță a medicamentelor în spitale și în unitățile de îngrijire ambulatorie.*** **[AM 223]**

(2) În sensul alineatului (1) literele (a) și (e), statele membre pot impune obligații specifice medicilor, farmaciștilor și altor profesioniști din domeniul sănătății.

*Articolul 98*

Delegarea de către statele membre a sarcinilor în materie de farmacovigilență

(1) Un stat membru poate delega altui stat membru oricare dintre sarcinile atribuite în temeiul prezentului capitol, sub rezerva unui acord scris al acestuia din urmă. Niciun stat membru nu poate reprezenta mai mult de un singur alt stat membru.

(2) Statul membru care delegă informează în scris Comisia, agenția și toate celelalte state membre în legătură cu această delegare. Statul membru care delegă și agenția pun aceste informații la dispoziția publicului.

*Articolul 99*

Sistemul de farmacovigilență al titularului autorizației de introducere pe piață

(1) Titularii de autorizații de introducere pe piață utilizează un sistem de farmacovigilență în vederea îndeplinirii sarcinilor lor referitoare la farmacovigilență, echivalent cu sistemul de farmacovigilență al statului membru relevant menționat la articolul 96 alineatul (1).

(2) Cu ajutorul sistemului de farmacovigilență menționat la articolul 96 alineatul (1), titularii de autorizații de introducere pe piață efectuează o evaluare științifică a tuturor informațiilor, iau în considerare opțiunile existente pentru reducerea la minim a riscurilor și prevenirea acestora și adoptă măsurile necesare, după caz.

(3) Titularii de autorizații de introducere pe piață efectuează un audit periodic al sistemului lor de farmacovigilență. Aceștia consemnează constatările principale ale auditului în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și, pe baza constatărilor auditului, asigură elaborarea și aplicarea unui plan corespunzător de acțiuni corective. După ce acțiunile corective au fost aplicate pe deplin, consemnarea poate fi eliminată.

(4) În cadrul sistemului de farmacovigilență, titularilor de autorizații de introducere pe piață le revine obligația:

(a) să aibă în permanență și continuu la dispoziția lor o persoană cu o calificare corespunzătoare, responsabilă de farmacovigilență;

(b) să păstreze și să pună la dispoziție, la cererea unei autorități competente, un dosar standard al sistemului de farmacovigilență;

(c) să opereze un sistem de gestionare a riscurilor pentru fiecare medicament;

(d) să monitorizeze rezultatul măsurilor de reducere la minim a riscurilor care sunt incluse în planul de gestionare a riscurilor în temeiul articolului 21 sau care sunt stabilite drept condiții ale autorizației de introducere pe piață în temeiul articolelor 44 și 45 și orice obligații impuse în conformitate cu articolul 87;

(e) să actualizeze sistemul de gestionare a riscurilor și să monitorizeze datele de farmacovigilență pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, modificarea riscurilor existente sau a raportului beneficiu-risc al medicamentelor.

(5) Persoana calificată menționată la alineatul (4) litera (a) își are reședința și își desfășoară activitatea în Uniune și este responsabilă cu instituirea și întreținerea sistemului de farmacovigilență. Titularul autorizației de introducere pe piață trimite autorității competente a statului membru și agenției numele și detaliile de contact ale persoanei calificate.

(6) Titularul autorizației de introducere pe piață desemnează, la cererea autorității competente a unui stat membru, o persoană de contact pentru problemele de farmacovigilență din statul membru respectiv, care raportează persoanei calificate menționate la alineatul (4) litera (a).

*Articolul 100*

Sistemul de gestionare a riscurilor

(1) Prin derogare de la articolul 99 alineatul (4) litera (c), titularii autorizațiilor de introducere pe piață acordate înainte de 21 iulie 2012 nu au obligația de a opera un sistem de gestionare a riscurilor pentru fiecare medicament.

(2) Autoritatea competentă a unui stat membru poate impune titularului unei autorizații de introducere pe piață care deține o autorizație națională de introducere pe piață obligația de a opera un sistem de gestionare a riscurilor, astfel cum se menționează la articolul 99 alineatul (4) litera (c), în cazul în care există preocupări cu privire la riscurile care afectează raportul beneficiu-risc al unui medicament autorizat. În acest context, autoritatea competentă a unui stat membru obligă, de asemenea, titularul autorizației de introducere pe piață să prezinte un plan de gestionare a riscurilor pentru sistemul de gestionare a riscurilor pe care intenționează să îl introducă pentru medicamentul în cauză.

(3) Obligația menționată la alineatul (2) este justificată în mod corespunzător, notificată în scris și include termenul pentru prezentarea planului de gestionare a riscurilor.

(4) Autoritatea competentă a unui stat membru oferă titularului autorizației de introducere pe piață posibilitatea de a depune în scris observații referitoare la impunerea obligației în termenul stabilit de aceasta, la cererea titularului autorizației de introducere pe piață formulată în termen de 30 de zile de la primirea notificării în scris a obligației.

(5) Pe baza observațiilor prezentate în scris de titularul autorizației de introducere pe piață, autoritatea competentă a unui stat membru retrage sau confirmă obligația în cauză. În cazul în care autoritatea competentă a unui stat membru confirmă obligația, autorizația de introducere pe piață se modifică în consecință pentru a include măsurile care trebuie luate în cadrul sistemului de gestionare a riscurilor drept condiții ale autorizației de introducere pe piață menționate la articolul 44 litera (a).

*Articolul 101*

Fonduri pentru activități de farmacovigilență

(1) Gestionarea fondurilor destinate activităților legate de farmacovigilență, de funcționarea rețelelor de comunicații și de supravegherea pieței se află permanent sub controlul autorităților competente ale statelor membre, pentru a le garanta independența în exercitarea activităților respective de farmacovigilență.

(2) Alineatul (1) nu împiedică autoritățile competente ale statelor membre să perceapă taxe de la titularii autorizațiilor de introducere pe piață pentru desfășurarea activităților de farmacovigilență, cu condiția să fie strict garantată independența în desfășurarea acestor activități de farmacovigilență.

Secțiunea 2

Transparență și comunicări

*Articolul 102*

Portalul web național

(1) Fiecare stat membru creează și gestionează un portal web național privind medicamentele, aflat în legătură electronică cu portalul web european privind medicamentele, instituit în conformitate cu articolul 104 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit]. Prin intermediul portalurilor web naționale privind medicamentele, statele membre fac publice cel puțin următoarele:

(a) rapoartele publice de evaluare, însoțite de un rezumat al acestora;

(b) rezumatele caracteristicilor produselor și prospectele însoțitoare;

***(ba) rezultatul evaluării ERM, inclusiv datele prezentate de titularul autorizației de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 22 alineatul (7a) și articolul 29 alineatul (4a);*** **[AM 224]**

(c) rezumatele planurilor de gestionare a riscurilor pentru medicamentele care fac obiectul unei autorizații naționale de introducere pe piață în conformitate cu capitolul III;

(d) informații privind modalitățile diferite pentru raportarea către autoritățile competente ale statelor membre a reacțiilor adverse suspectate la medicamente de către profesioniștii din domeniul sănătății și de către pacienți, inclusiv privind formularele electronice structurate menționate la articolul 102 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

***(da) dacă este cazul, informații referitoare la antimicrobiene, în conformitate cu articolul 17 alineatul (2) și cu articolul 29 alineatul (4a);*** **[AM 225]**

***(db) dacă este cazul, cardul de informare conținând informații privind rezistența la antimicrobiene și utilizarea și eliminarea adecvată a antimicrobienelor;*** **[AM 226]**

***(dc) rapoartele periodice actualizate privind siguranța;*** **[AM 227]**

***(dd) informațiile privind starea de deficit de medicamente, astfel cum se menționează la articolul 121 alineatul(1) litera (b) din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].*** **[AM 228]**

(2) Rezumatele menționate la alineatul (2) litera (c) includ, după caz, o descriere a măsurilor suplimentare de reducere la minim a riscurilor.

*Articolul 103*

Publicarea evaluării

Agenția pune la dispoziția publicului concluziile finale ale evaluării, recomandările, avizele și deciziile menționate la articolele 107-116 prin intermediul portalului web european privind medicamentele.

*Articolul 104*

Anunțuri publice

(1) De îndată ce titularul autorizației de introducere pe piață intenționează să facă un anunț public referitor la aspecte de farmacovigilență în ceea ce privește utilizarea unui medicament și, în orice caz, în același timp cu sau înainte de efectuarea anunțului public, acesta este obligat să informeze autoritățile competente ale statelor membre, agenția și Comisia.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață garantează că informațiile destinate publicului sunt prezentate în mod obiectiv și nu sunt înșelătoare.

(3) Cu excepția cazului în care, pentru protecția sănătății publice, sunt necesare anunțuri publice urgente, statele membre, agenția și Comisia se informează reciproc cu cel puțin 24 de ore înainte de difuzarea unui anunț public referitor la aspecte de farmacovigilență.

(4) În cazul substanțelor active conținute în medicamentele autorizate în mai multe state membre, agenția este responsabilă de coordonarea, între autoritățile competente ale statelor membre, a anunțurilor privind măsurile de siguranță și stabilește termene pentru punerea informațiilor la dispoziția publicului.

(5) Sub coordonarea agenției, statele membre depun toate eforturile rezonabile pentru a conveni asupra unui mesaj comun cu privire la siguranța medicamentului în cauză și cu privire la termenele de difuzare a acestora. Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență furnizează, la cererea agenției, consiliere privind aceste anunțuri privind măsurile de siguranță.

(6) Atunci când agenția sau autoritățile competente ale statelor membre pun la dispoziția publicului informațiile menționate la alineatele (2) și (3), toate datele cu caracter personal sau datele comerciale confidențiale se șterg, cu excepția cazului în care divulgarea lor este necesară pentru protecția sănătății publice.

Secțiunea 3

Înregistrarea și raportarea reacțiilor adverse suspectate

*Articolul 105*

Înregistrarea și raportarea reacțiilor adverse suspectate de către titularul autorizației de introducere pe piață

(1) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață înregistrează toate reacțiile adverse suspectate din Uniune sau din țări terțe care le sunt aduse la cunoștință, indiferent dacă sunt raportate spontan de pacienți sau de profesioniști din domeniul sănătății sau se produc în contextul unui studiu post-autorizare, inclusiv date referitoare la utilizarea produsului în afara indicațiilor terapeutice.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață se asigură că aceste rapoarte sunt accesibile într-un singur punct în Uniune.

Prin derogare de la dispozițiile primului paragraf, reacțiile adverse suspectate, observate în timpul unui trial clinic, sunt înregistrate și raportate în conformitate cu Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

(2) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață nu refuză luarea în considerare a rapoartelor de reacții adverse suspectate care le sunt adresate în format electronic sau în orice alt format adecvat de către pacienți***, îngrijitori sau alte persoane relevante, cum ar fi membrii de familie sau*** ~~sau de către~~ profesioniștii din domeniul sănătății. **[AM 229]**

(3) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață transmit, în format electronic, către baza de date și rețeaua de prelucrare a datelor menționată la articolul 101 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] („baza de date Eudravigilance"), informații cu privire la toate reacțiile adverse suspectate grave care au loc în Uniune și în țări terțe în termen de 15 zile de la data la care titularul autorizației de introducere pe piață în cauză a luat cunoștință de eveniment.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață transmit, în format electronic, către baza de date Eudravigilance, informații cu privire la toate reacțiile adverse suspectate care nu sunt grave și care au loc în Uniune în termen de 90 de zile de la data la care titularul autorizației de introducere pe piață în cauză a luat cunoștință de eveniment.

În cazul medicamentelor care conțin substanțe active menționate în lista de publicații monitorizate de agenție în conformitate cu articolul 105 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], titularul autorizației de introducere pe piață nu are obligația să raporteze către baza de date Eudravigilance reacțiile adverse suspectate care sunt înregistrate în publicațiile incluse în listă, dar acesta monitorizează orice altă publicație medicală și raportează orice reacție adversă suspectată înregistrată în aceasta.

(4) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață instituie proceduri pentru a obține date precise și verificabile pentru evaluarea științifică a rapoartelor privind reacțiile adverse suspectate. De asemenea, aceștia colectează informațiile primite în baza urmăririi acestor rapoarte și transmit aceste actualizări către baza de date Eudravigilance.

(5) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață colaborează cu agenția și cu autoritățile competente ale statelor membre pentru detectarea duplicatelor rapoartelor de reacții adverse suspectate.

(6) Prezentul articol se aplică mutatis mutandis întreprinderilor care furnizează medicamente utilizate în conformitate cu articolul 3 alineatele (1) sau (2).

*Articolul 106*

Înregistrarea și raportarea reacțiilor adverse suspectate de către statele membre

(1) Fiecare stat membru înregistrează toate reacțiile adverse suspectate care au loc pe teritoriul lor și care îi sunt aduse la cunoștință de profesioniștii din domeniul sănătății și de pacienți. Acestea includ toate medicamentele autorizate și toate medicamentele utilizate în conformitate cu articolul 3 alineatul (1) sau (2). Dacă este cazul, statele membre implică pacienții și profesioniștii din domeniul sănătății în monitorizarea oricăror rapoarte pe care le primesc în vederea respectării articolului 97 alineatele (1) literele (c) și (e) ***și încearcă să informeze direct părțile interesate care au raportat o reacție adversă suspectată la medicament despre deciziile luate în legătură cu siguranța medicamentului***. **[AM 230]**

Statele membre se asigură că aceste reacții adverse pot fi notificate prin intermediul portalurilor web naționale privind medicamentele sau prin alte mijloace.

(2) În cazul rapoartelor transmise de un titular al unei autorizații de introducere pe piață, statele membre pe teritoriul cărora s-a produs reacția adversă suspectată pot implica titularul autorizației de introducere pe piață în monitorizarea rapoartelor.

(3) Statele membre colaborează cu agenția și cu titularii autorizațiilor de introducere pe piață pentru detectarea duplicatelor rapoartelor de reacții adverse suspectate.

(4) În termen de 15 zile de la data primirii rapoartelor de reacții adverse suspectate grave menționate la alineatul (1), statele membre transmit rapoartele în format electronic către baza de date Eudravigilance.

În termen de 90 de zile de la data primirii rapoartelor menționate la alineatul (1), statele membre transmit, în format electronic, către baza de date Eudravigilance, rapoartele de reacții adverse suspectate care nu sunt grave.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață au acces la rapoartele menționate la prezentul alineat prin intermediul bazei de date Eudravigilance.

(5) Statele membre se asigură că rapoartele care le sunt aduse la cunoștință privind reacțiile adverse suspectate care survin în urma unei erori***, inclusiv cele*** asociate cu utilizarea***, administrarea și eliberarea*** unui medicament***, de către profesioniști,*** sunt transmise către baza de date Eudravigilance și sunt puse la dispoziția autorităților, organismelor, organizațiilor sau instituțiilor responsabile de siguranța pacienților în statul membru respectiv. Acestea se asigură, de asemenea, că autoritățile responsabile în materie de medicamente din statul membru respectiv sunt informate despre orice reacție adversă suspectată adusă la cunoștința oricărei alte autorități din cadrul statului membru respectiv. Rapoartele respective sunt identificate în mod corespunzător în formularele menționate la articolul 102 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit]. **[AM 231]**

***(5a) Rapoartele privind reacțiile adverse rezultate în urma administrării sau eliberării incorecte a unui medicament sunt disponibile în baza de date Eudravigilance și sunt incluse în actualizările rapoartelor periodice privind siguranța. După caz, statele membre iau măsuri corective pentru a atinge standarde ridicate de siguranță a medicamentelor în unitățile de asistență medicală, după consultarea personalului de specialitate medico-sanitar și a altor părți interesate relevante.*** **[AM 232]**

(6) Cu excepția cazului în care se justifică din motive legate de activități de farmacovigilență, statele membre nu impun titularilor autorizațiilor de introducere pe piață obligații suplimentare de raportare privind reacțiile adverse suspectate.

Secțiunea 4

Rapoarte periodice actualizate privind siguranța

*Articolul 107*

Rapoarte periodice actualizate privind siguranța

(1) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață prezintă agenției rapoarte periodice actualizate privind siguranța cuprinzând:

(a) rezumate ale datelor relevante pentru raportul beneficiu-risc al medicamentului, inclusiv rezultatele tuturor studiilor ținând seama de impactul potențial al acestora asupra autorizației de introducere pe piață;

(b) o evaluare științifică a raportului beneficiu-risc al medicamentului;

(c) toate datele referitoare la volumul vânzărilor medicamentului, precum și orice date deținute de titularul autorizației de introducere pe piață în ceea ce privește volumul prescripțiilor, inclusiv o estimare a populației expuse la medicament.

Datele furnizate în conformitate cu primul paragraf litera (c) fac distincție între vânzările și volumele generate în Uniune și cele generate în afara Uniunii.

(2) Evaluarea menționată la alineatul (1) primul paragraf litera (b) se bazează pe toate datele disponibile, inclusiv pe datele provenite din trialuri clinice cu indicații terapeutice și populații neautorizate.

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța sunt prezentate în format electronic.

(3) Agenția pune rapoartele menționate la alineatul (1) la dispoziția autorităților competente ale statelor membre, membrilor Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, Comitetului pentru medicamente de uz uman și grupului de coordonare prin intermediul repertoriului menționat la articolul 103 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

***(3a) Agenția sau autoritățile naționale competente, după caz, pun la dispoziția publicului rapoartele menționate la alineatul (1) literele (a) și (b).*** **[AM 233]**

(4) Prin derogare de la alineatul (1), titularii autorizațiilor de introducere pe piață pentru medicamentele menționate la articolul 9 sau la articolul 13 și titularii înregistrării medicamentelor menționate la articolul 126 sau la articolul 134 alineatul (1) au obligația de a prezenta autorității competente rapoarte periodice actualizate privind siguranța pentru aceste medicamente numai în următoarele cazuri:

(a) în cazul în care această obligație a fost stabilită ca o condiție în autorizația de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 44 sau cu articolul 45 sau

(b) la solicitarea unei autorități competente, în cazul în care există preocupări legate de datele de farmacovigilență sau dacă nu s-au furnizat rapoarte periodice actualizate privind siguranța referitoare la o substanță activă după acordarea autorizației de introducere pe piață.

Rapoartele de evaluare a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța menționate la primul paragraf sunt comunicate de autoritatea competentă Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, care analizează dacă este necesar un raport de evaluare unic pentru toate autorizațiile de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin aceeași substanță activă și care informează în consecință grupul de coordonare sau Comitetul pentru medicamente de uz uman, în vederea aplicării procedurilor prevăzute la articolul 108 alineatul (4) și la articolul 110.

*Articolul 108*

Frecvența rapoartelor periodice actualizate privind siguranța

(1) Frecvența cu care rapoartele periodice actualizate privind siguranța trebuie transmise este precizată în autorizația de introducere pe piață.

Datele de transmitere în conformitate cu frecvența specificată se calculează de la data la care a fost acordată autorizația de introducere pe piață.

(2) În ceea ce privește autorizațiile de introducere pe piață eliberate înainte de 21 iulie 2012 și care nu sunt însoțite de o condiție specifică privind frecvența și datele de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, titularii acestora transmit rapoartele respective în conformitate cu al doilea paragraf până când o altă frecvență sau alte date de transmitere a rapoartelor sunt stabilite în autorizația de introducere pe piață sau sunt determinate în conformitate cu alineatele (4), (5) și (6).

Rapoartele periodice actualizate privind siguranța se transmit imediat autorităților competente, la cerere:

(a) în cazul în care un medicament nu a fost încă introdus pe piață, cel puțin o dată la șase luni după acordarea autorizației de introducere pe piață și până la introducerea pe piață;

(b) în cazul în care medicamentul a fost introdus pe piață, cel puțin o dată la șase luni în timpul primilor doi ani începând de la prima introducere pe piață, o dată pe an pentru următorii doi ani și, ulterior, o dată la trei ani.

(3) Alineatul (2) se aplică și în cazul medicamentelor care sunt autorizate doar într-un singur stat membru și în cazul cărora nu se aplică alineatul (4).

(4) În cazul în care medicamentele care fac obiectul unor autorizații de introducere pe piață diferite conțin aceeași substanță activă sau aceeași combinație de substanțe active, frecvența și datele de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, care rezultă din aplicarea alineatelor (1) și (2), pot fi modificate și armonizate pentru a permite realizarea unei singure evaluări în contextul unei proceduri de repartizare a sarcinilor pentru un raport periodic actualizat privind siguranța, precum și pentru a stabili o dată de referință pentru Uniune, începând de la care sunt calculate datele de transmitere.

Frecvența armonizată pentru transmiterea rapoartelor și data de referință pentru Uniune pot fi stabilite, după consultarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, de către oricare dintre următoarele organisme:

(a) Comitetul pentru medicamente de uz uman, în cazul în care cel puțin una dintre autorizațiile de introducere pe piață referitoare la medicamentele care conțin substanța activă în cauză a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută la articolul 3 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit];

(b) grupul de coordonare, în cazurile diferite de cele menționate la litera (a).

Frecvența armonizată de transmitere a rapoartelor, stabilită în conformitate cu primul și al doilea paragraf, este pusă la dispoziția publicului de către agenție. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață transmit o cerere de modificare aferentă a autorizației de introducere pe piață.

(5) În sensul alineatului (4), data de referință pentru Uniune aplicabilă medicamentelor care conțin aceeași substanță activă sau aceeași combinație de substanțe active corespunde uneia dintre următoarele date:

(a) data la care a fost acordată prima autorizație de introducere pe piață în Uniune pentru un medicament care conține respectiva substanță activă sau respectiva combinație de substanțe active;

(b) dacă data menționată la litera (a) nu poate fi cunoscută, cea mai timpurie dintre datele cunoscute ale autorizațiilor de introducere pe piață eliberate pentru medicamentele care conțin respectiva substanță activă sau respectiva combinație de substanțe active.

(6) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață au posibilitatea de a transmite Comitetului pentru medicamente de uz uman sau, după caz, grupului de coordonare cereri privind stabilirea datelor de referință pentru Uniune sau modificarea frecvenței de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, pentru unul dintre următoarele motive:

(a) din motive legate de sănătatea publică;

(b) pentru a evita repetarea inutilă a evaluărilor;

(c) pentru a obține o armonizare internațională.

Aceste cereri sunt transmise în scris și sunt justificate în mod corespunzător. În urma consultării Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, Comitetul pentru medicamente de uz uman sau grupul de coordinare fie aprobă, fie respinge aceste cereri. Orice modificare a datelor sau a frecvenței de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța este pusă la dispoziția publicului de către agenție. Titularii autorizațiilor de introducere pe piață transmit o cerere de modificare aferentă a autorizației de introducere pe piață.

(7) Agenția publică o listă de date de referință pentru Uniune și de frecvențe de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, prin intermediul portalului web european privind medicamentele.

Orice modificare a datelor și a frecvenței de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța menționate în autorizația de introducere pe piață, care rezultă din aplicarea alineatelor (4), (5) și (6), intră în vigoare la patru luni de la data publicării menționate la primul paragraf.

*Articolul 109*

Evaluarea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța

Autoritățile competente ale statelor membre evaluează rapoartele periodice actualizate privind siguranța pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, modificări ale riscurilor existente sau în raportul beneficiu-risc al medicamentelor.

*Articolul 110*

Evaluarea unică a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța

(1) O evaluare unică a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța este efectuată în cazul medicamentelor autorizate în mai multe state membre și, în ceea ce privește cazurile menționate la articolul 108 alineatele (4), (5) și (6), pentru toate medicamentele care conțin aceeași substanță activă sau aceeași combinație de substanțe active și pentru care au fost stabilite o dată de referință pentru Uniune și o frecvență de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța.

Evaluarea unică este realizată:

(a) fie de către un stat membru desemnat de grupul de coordonare, în cazul în care niciuna dintre autorizațiile de introducere pe piață vizate nu a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută la articolul 3 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit];

(b) fie de către un raportor desemnat de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, în cazul în care cel puțin una dintre autorizațiile de introducere pe piață vizate a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută la articolul 3 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

Atunci când selectează statul membru în conformitate cu al doilea paragraf litera (a), grupul de coordonare ține cont de eventuala desemnare a unui stat membru de referință, în conformitate cu capitolul III, secțiunile 3 și 4.

(2) Statul membru sau, după caz, raportorul pregătește un raport de evaluare în termen de 60 de zile de la data primirii raportului periodic actualizat privind siguranța și îl transmite agenției și statelor membre în cauză. Agenția transmite raportul titularului autorizației de introducere pe piață.

În termen de 30 de zile de la data primirii raportului de evaluare, statele membre și titularul autorizației de introducere pe piață pot prezenta observații agenției și raportorului sau statului membru.

(3) După primirea observațiilor menționate la alineatul (2), raportorul sau statul membru actualizează raportul de evaluare în termen de 15 zile, ținând seama de observațiile transmise, iar apoi îl transmite Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență. Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență adoptă raportul de evaluare, cu sau fără modificări suplimentare, în cadrul următoarei sale reuniuni și emite o recomandare. Recomandarea menționează pozițiile divergente, împreună cu motivele care stau la baza acestora. Agenția include raportul de evaluare adoptat și recomandarea în repertoriul instituit în conformitate cu articolul 103 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] și le transmite pe ambele titularului autorizației de introducere pe piață.

*Articolul 111*

Măsuri de reglementare privind rapoartele periodice actualizate privind siguranța

În urma evaluării rapoartelor periodice actualizate privind siguranța menționate la articolul 107, autoritățile competente ale statelor membre analizează dacă este necesară vreo măsură privind autorizația de introducere pe piață pentru medicamentul în cauză și mențin, modifică, suspendă sau revocă autorizația de introducere pe piață, după caz.

*Articolul 112*

Procedura aferentă măsurilor de reglementare privind rapoartele periodice actualizate privind siguranța

(1) În cazul unei evaluări unice a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, în conformitate cu articolul 110 alineatul (1), care recomandă acțiuni referitoare la mai multe autorizații de introducere pe piață care nu includ nicio autorizație centralizată de introducere pe piață, în termen de 30 de zile de la primirea raportului de evaluare al Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, grupul de coordonare examinează raportul de evaluare și adoptă o poziție cu privire la menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor de introducere pe piață în cauză, inclusiv un calendar pentru punerea în aplicare a poziției convenite.

(2) Dacă, în cadrul grupului de coordonare, statele membre reprezentate convin de comun acord cu privire la acțiunile care trebuie luate, președintele constată acordul și îl transmite titularului autorizației de introducere pe piață și statelor membre. Statele membre adoptă măsurile necesare pentru a menține, modifica, suspenda sau revoca autorizațiile de introducere pe piață vizate în conformitate cu termenul prevăzut în acord pentru punerea în aplicare.

În cazul unei modificări, titularul autorizației de introducere pe piață transmite autorităților competente ale statelor membre o cerere de modificare corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului însoțitor, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare.

Dacă nu se ajunge la un acord prin consens, poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare este comunicată Comisiei, care aplică procedura prevăzută la articolul 42.

În cazul în care acordul la care au ajuns statele membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare sau poziția majorității statelor membre nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, grupul de coordonare atașează la acord sau la poziția majorității o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor, împreună cu recomandarea.

(3) În cazul unei evaluări unice a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, în conformitate cu articolul 110 alineatul (1), care recomandă acțiuni referitoare la mai multe autorizații de introducere pe piață care includ cel puțin o autorizație centralizată de introducere pe piață, în termen de 30 de zile de la primirea raportului Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, Comitetul pentru medicamente de uz uman examinează raportul și adoptă un aviz privind menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizațiilor de introducere pe piață în cauză, inclusiv un calendar pentru punerea în aplicare a avizului.

(4) Dacă acest aviz al Comitetului pentru medicamente de uz uman menționat la alineatul (3) nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, Comitetul pentru medicamente de uz uman atașează la avizul său o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor, împreună cu recomandarea.

(5) Pe baza avizului Comitetului pentru medicamente de uz uman menționat la alineatul (3), Comisia întreprinde următoarele acțiuni prin intermediul actelor de punere în aplicare:

(a) adoptă o decizie adresată statelor membre în ceea ce privește măsurile care trebuie luate în legătură cu autorizațiile de introducere pe piață acordate de statele membre și vizate de procedura prevăzută în prezenta secțiune; și

(b) în cazul în care avizul indică faptul că este necesară o măsură de reglementare privind autorizația de introducere pe piață, adoptă o decizie de modificare, de suspendare sau de revocare a autorizațiilor centralizate de introducere pe piață și vizate de procedura prevăzută în prezenta secțiune.

(6) Articolul 42 se aplică adoptării deciziei menționate la alineatul (5) litera (a) și punerii sale în aplicare de către statele membre.

(7) Articolul 13 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] se aplică deciziei menționate la alineatul (5) litera (b). În cazul în care Comisia adoptă o astfel de decizie, aceasta poate adopta, de asemenea, o decizie adresată statelor membre în conformitate cu articolul 55 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

Secțiunea 5

Detectarea semnalelor

*Articolul 113*

Monitorizarea și detectarea semnalelor

(1) În ceea ce privește medicamentele autorizate în conformitate cu capitolul III, autoritățile competente ale statelor membre, în colaborare cu agenția, iau următoarele măsuri:

(a) monitorizează rezultatul măsurilor de reducere la minim a riscurilor cuprinse în planurile de gestionare a riscurilor și al condițiilor menționate la articolele 44 și 45, precum și orice obligații impuse în conformitate cu articolul 87;

(b) evaluează actualizările sistemului de gestionare a riscurilor;

(c) monitorizează informațiile existente în baza de date Eudravigilance pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, dacă riscurile existente s-au modificat și dacă acestea au un impact asupra raportului beneficiu-risc.

(2) Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență efectuează o primă analiză și stabilește prioritățile în ceea ce privește semnalele referitoare la riscuri noi sau la modificarea riscurilor existente, ori la schimbarea raportului beneficiu-risc. În cazul în care consideră că sunt necesare acțiuni de monitorizare, evaluarea semnalelor respective, precum și acordul cu privire la orice acțiune ulterioară referitoare la autorizația de introducere pe piață sunt efectuate în conformitate cu un calendar stabilit în funcție de amploarea și de gravitatea problemei.

(3) Agenția și autoritățile competente ale statelor membre, precum și titularul autorizației de introducere pe piață se informează reciproc în cazul unor riscuri noi sau al modificării riscurilor existente, ori al schimbării raportului beneficiu-risc.

(4) Statele membre se asigură că titularii autorizațiilor de introducere pe piață informează agenția și autoritățile competente ale statului membru în cazul constatării unor riscuri noi sau a modificării riscurilor existente, ori al raportului beneficiu-risc.

Secțiunea 6

Procedura de urgență la nivelul Uniunii

*Articolul 114*

Inițierea unei proceduri de urgență la nivelul Uniunii

(1) Un stat membru sau, după caz, Comisia inițiază procedura prevăzută în cadrul prezentei secțiuni („procedura de urgență la nivelul Uniunii") pe baza preocupărilor apărute în urma evaluării datelor generate de activitățile din domeniul farmacovigilenței, informând celelalte state membre, agenția și Comisia atunci când:

(a) intenționează să suspende sau să revoce o autorizație de introducere pe piață;

(b) intenționează să interzică furnizarea unui medicament;

(c) intenționează să refuze reînnoirea unei autorizații de introducere pe piață sau

(d) este informat(ă) de către titularul autorizației de introducere pe piață despre faptul că, având în vedere preocupările privind siguranța, titularul autorizației de introducere pe piață a întrerupt introducerea pe piață a unui medicament sau a luat măsuri în vederea retragerii unei autorizații de introducere pe piață ori intenționează să ia astfel de măsuri sau nu a solicitat reînnoirea unei autorizații de introducere pe piață.

(2) Pe baza preocupărilor apărute în urma evaluării datelor generate de activitățile din domeniul farmacovigilenței, un stat membru sau, după caz, Comisia informează celelalte state membre, agenția și Comisia atunci când consideră că este necesar să se semnaleze o nouă contraindicație, să se reducă doza recomandată sau să se restrângă indicațiile terapeutice ale unui medicament. Informațiile prezintă măsurile avute în vedere și justificarea acestora.

Orice stat membru sau, după caz, Comisia inițiază procedura de urgență la nivelul Uniunii, atunci când se consideră că este necesară o acțiune urgentă în oricare dintre cazurile menționate la primul paragraf.

În cazul în care nu se inițiază procedura de urgență la nivelul Uniunii, pentru medicamentele autorizate în conformitate cu capitolul III secțiunile 3 și 4, cazul este adus în atenția grupului de coordonare.

Atunci când sunt implicate interesele Uniunii se aplică articolul 95.

(3) În cazul în care se inițiază procedura de urgență la nivelul Uniunii, agenția verifică dacă preocuparea privind siguranța se referă la alte medicamente decât cel care face obiectul informațiilor sau dacă preocuparea privind siguranța este comună tuturor medicamentelor din aceeași grupă sau clasă terapeutică.

În cazul în care medicamentul în cauză este autorizat în mai multe state membre, agenția informează fără întârzieri nejustificate inițiatorul procedurii de urgență la nivelul Uniunii cu privire la rezultatul verificării și se aplică procedurile prevăzute la articolele 115 și 116. În alte cazuri, preocupările privind siguranța sunt abordate de statul membru în cauză. Agenția sau statul membru, după caz, pune la dispoziția titularilor autorizațiilor de introducere pe piață informația că a fost inițiată procedura de urgență la nivelul Uniunii.

(4) Fără a aduce atingere alineatelor (1) și (2) și articolelor 115 și 116, în cazul în care sunt necesare măsuri urgente pentru protejarea sănătății publice, un stat membru poate să suspende autorizația de introducere pe piață și să interzică utilizarea medicamentului în cauză pe teritoriul său până la adoptarea unei decizii definitive în cadrul procedurii de urgență la nivelul Uniunii. Acesta informează Comisia, agenția și celelalte state membre cu privire la motivele acțiunii sale cel târziu în următoarea zi lucrătoare.

(5) În orice stadiu al procedurii prevăzute la articolele 115 și 116, Comisia poate solicita unui stat membru în care este autorizat medicamentul să ia de îndată măsuri temporare.

În cazul în care domeniul de aplicare al procedurii, astfel cum este stabilit în conformitate cu alineatele (1) și (2), include medicamente care fac obiectul autorizațiilor centralizate de introducere pe piață, Comisia poate, în orice etapă a procedurii de urgență la nivelul Uniunii, să ia imediat măsuri temporare în legătură cu respectivele autorizații de introducere pe piață.

(6) Informațiile menționate în prezentul articol pot viza medicamente individuale, o grupă de medicamente sau o clasă terapeutică.

Dacă agenția constată că o preocupare privind siguranța vizează mai multe medicamente decât cele menționate în informații sau că preocuparea privind siguranța este comună tuturor medicamentelor care aparțin aceleiași grupe sau clase terapeutice, aceasta extinde domeniul de aplicare al procedurii în mod corespunzător.

În cazul în care domeniul de aplicare al procedurii de urgență la nivelul Uniunii se referă la o grupă de medicamente sau la o clasă terapeutică, medicamentele care fac obiectul unei autorizații centralizate de introducere pe piață care aparțin grupei sau clasei respective sunt, de asemenea, incluse în procedură.

(7) În momentul în care comunică informațiile menționate la alineatele (1) și (2), statul membru pune la dispoziția agenției toate informațiile științifice relevante pe care le deține, precum și orice evaluare pe care a realizat-o.

*Articolul 115*

Evaluarea științifică a procedurii de urgență la nivelul Uniunii

(1) După primirea informațiilor menționate la articolul 114 alineatele (1) și (2), agenția anunță public inițierea procedurii de urgență la nivelul Uniunii prin intermediul portalului web european privind medicamentele. În paralel, statele membre pot anunța publicului deschiderea procedurii fiecare pe portalul său web național privind medicamentele.

Avizul precizează problema care a fost înaintată agenției în conformitate cu articolul 114, medicamentele și, dacă este cazul, substanțele active în cauză. Acesta conține informații privind dreptul care revine titularilor autorizațiilor de introducere pe piață, profesioniștilor din domeniul sănătății și publicului de a comunica agenției informații relevante pentru procedură și precizează modul în care pot fi comunicate aceste informații.

(2) Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență evaluează situația prezentată agenției în conformitate cu articolul 114. Raportorul, menționat la articolul 152 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], colaborează îndeaproape cu raportorul numit de Comitetul pentru medicamente de uz uman și cu statul membru de referință pentru medicamentele în cauză.

În scopul evaluării menționate la primul paragraf, titularul autorizației de introducere pe piață poate prezenta observații în scris.

Dacă urgența situației o permite, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență poate organiza audieri publice atunci când consideră necesar acest lucru pe baza unor motive întemeiate, în special în ceea ce privește amploarea și gravitatea preocupării privind siguranța. Audierile publice sunt organizate în conformitate cu modalitățile specificate de agenție și sunt anunțate prin intermediul portalului web european privind medicamentele. Anunțul specifică modalitățile de participare.

După consultarea părților interesate, agenția elaborează un regulament de procedură privind organizarea și desfășurarea audierilor publice, în conformitate cu articolul 163 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

În cazul în care titularul unei autorizații de introducere pe piață sau o altă persoană care dorește să prezinte informații deține date confidențiale relevante pentru obiectul procedurii, acesta sau aceasta poate cere permisiunea să prezinte aceste date Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență în cadrul unei audieri care nu se desfășoară public.

(3) În termen de 60 de zile de la data comunicării informațiilor, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență formulează o recomandare, în care expune motivele pe care aceasta din urmă se bazează, ținând seama de efectul terapeutic al medicamentului. Recomandarea menționează pozițiile divergente și motivele care stau la baza acestora. În caz de urgență, la propunerea președintelui, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență poate accepta un termen mai scurt. Recomandarea include una sau mai multe dintre următoarele concluzii:

(a) nu este necesară nicio altă evaluare sau acțiune la nivelul Uniunii;

(b) titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să efectueze o nouă evaluare a datelor și monitorizarea rezultatelor acestei evaluări;

(c) titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să sponsorizeze un studiu de siguranță post-autorizare și să efectueze o evaluare ulterioară a rezultatelor acestui studiu;

(d) statele membre sau titularul autorizației de introducere pe piață ar trebui să pună în aplicare activități de reducere la minim a riscurilor;

(e) autorizația de introducere pe piață ar trebui suspendată sau revocată sau nu ar mai trebui reînnoită;

(f) autorizația de introducere pe piață ar trebui modificată.

(4) În sensul alineatului (3) litera (d), recomandarea specifică măsurile de reducere la minim a riscurilor recomandate și orice condiții sau restricții cărora ar trebui să li se supună autorizația de introducere pe piață, inclusiv calendarul de punere în aplicare.

(5) În sensul alineatului (3) litera (f), în cazul în care se recomandă modificarea sau adăugarea de informații în rezumatul caracteristicilor produsului sau pe etichetă sau în prospectul însoțitor, recomandarea sugerează formularea unor astfel de informații modificate sau adăugate și indică unde ar trebui introdusă în rezumatul caracteristicilor produsului, pe etichetă sau în prospectul însoțitor.

*Articolul 116*

Urmărirea recomandărilor formulate în cadrul procedurii de urgență la nivelul Uniunii

(1) Dacă domeniul de aplicare al procedurii de urgență la nivelul Uniunii, determinat în conformitate cu articolul 114 alineatul (6), nu include nicio autorizație centralizată de introducere pe piață, grupul de coordonare examinează recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și adoptă o poziție în sensul menținerii, modificării, suspendării, revocării sau refuzului reînnoirii autorizației de introducere pe piață în cauză, incluzând un termen pentru punerea în aplicare a poziției convenite. În cazul în care este necesară adoptarea urgentă a poziției, grupul de coordonare poate, pe baza unei propuneri a președintelui său, să convină asupra unui termen mai scurt.

(2) Dacă, în cadrul grupului de coordonare, statele membre reprezentate convin de comun acord cu privire la acțiunile care trebuie luate, președintele constată acordul și îl transmite titularului autorizației de introducere pe piață și statelor membre. Statele membre adoptă măsurile necesare pentru a menține, modifica, suspenda, revoca sau refuza reînnoirea autorizației de introducere pe piață vizate în conformitate cu calendarul prevăzut în acord pentru punerea în aplicare.

În cazul în care se convine asupra unei modificări, titularul autorizației de introducere pe piață transmite autorităților competente ale statelor membre o cerere de modificare corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului însoțitor, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare.

Dacă nu se ajunge la un acord prin consens, poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare este comunicată Comisiei, care aplică procedura prevăzută la articolul 42.

În cazul în care acordul la care au ajuns statele membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare sau poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, grupul de coordonare atașează la acord sau la poziția majorității o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor, împreună cu recomandarea.

(3) Dacă domeniul de aplicare al procedurii, determinat în conformitate cu articolul 114 alineatul (6), include cel puțin o autorizație centralizată de introducere pe piață, Comitetul pentru medicamente de uz uman examinează recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și adoptă un aviz în sensul menținerii, modificării, suspendării, revocării sau refuzului reînnoirii autorizațiilor de introducere pe piață în cauză. În cazul în care este necesară adoptarea urgentă a avizului, Comitetul pentru medicamente de uz uman poate, pe baza unei propuneri a președintelui său, să convină asupra unui termen mai scurt.

Dacă acest aviz al Comitetului pentru medicamente de uz uman nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, Comitetul pentru medicamente de uz uman atașează la avizul său o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor, împreună cu recomandarea.

(4) Pe baza avizului Comitetului pentru medicamente de uz uman menționat la alineatul (3), Comisia întreprinde următoarele acțiuni prin intermediul actelor de punere în aplicare:

(a) adoptă o decizie adresată statelor membre în ceea ce privește măsurile care trebuie luate în legătură cu autorizațiile de introducere pe piață care sunt acordate de statele membre și care sunt vizate de procedura de urgență la nivelul Uniunii;

(b) în cazul în care avizul indică faptul că este necesară o măsură de reglementare privind autorizația de introducere pe piață, adoptă o decizie de modificare, de suspendare, de revocare sau de refuz al reînnoirii autorizațiilor centralizate de introducere pe piață și vizate de procedura prevăzută în prezenta secțiune.

(5) Articolul 42 se aplică adoptării deciziei menționate la alineatul (4) litera (a) și punerii sale în aplicare de către statele membre.

(6) Articolul 13 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] se aplică deciziei menționate la alineatul (4) litera (b). În cazul în care Comisia adoptă o astfel de decizie, aceasta poate adopta, de asemenea, o decizie adresată statelor membre în conformitate cu articolul 55 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

Secțiunea 7

Supravegherea studiilor de siguranță post-autorizare

*Articolul 117*

Studii de siguranță post-autorizare noninterven ționale

(1) Prezenta secțiune reglementează studiile de siguranță post-autorizare noninterven ționale care sunt lansate, gestionate sau finanțate de către titularul autorizației de introducere pe piață, în mod voluntar sau ca urmare a obligațiilor impuse în conformitate cu articolul 44 sau 87 și care presupun colectarea de informații privind siguranța de la pacienți sau de la profesioniștii din domeniul sănătății.

(2) Prezenta secțiune nu aduce atingere cerințelor statelor membre și celor la nivelul Uniunii referitoare la asigurarea bunăstării și drepturilor participanților la studiile de siguranță post-autorizare noninterven ționale.

(3) Studiile nu sunt efectuate în cazul în care realizarea lor promovează utilizarea unui medicament.

(4) Plățile efectuate profesioniștilor din domeniul sănătății pentru participarea la studii de siguranță post-autorizare noninterven ționale sunt limitate la compensarea timpului consacrat și a cheltuielilor efectuate de aceștia.

(5) Autoritatea competentă a statului membru poate solicita titularului autorizației de introducere pe piață să transmită protocolul și rapoartele privind progresele înregistrate autorităților competente ale statelor membre în care este efectuat studiul.

(6) Titularul autorizației de introducere pe piață trimite raportul final al studiului autorităților competente ale statelor membre în care a fost efectuat studiul în termen de 12 luni de la finalizarea etapei de colectare a datelor.

(7) În timpul realizării studiului, titularul autorizației de introducere pe piață supraveghează datele produse și analizează implicațiile acestora asupra raportului beneficiu-risc al medicamentului vizat.

Orice informație nouă care ar putea influența evaluarea raportului beneficiu-risc al medicamentului este comunicată autorităților competente din statele membre unde medicamentul este autorizat în conformitate cu articolul 90.

Obligația prevăzută la al doilea paragraf nu aduce atingere informațiilor privind rezultatele studiilor pe care titularul autorizației de introducere pe piață le pune la dispoziție prin intermediul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța astfel cum se prevede la articolul 107.

(8) Articolele 118-121 se aplică exclusiv studiilor menționate la alineatul (1), care sunt efectuate în temeiul unei obligații impuse în conformitate cu articolul 44 sau 87.

*Articolul 118*

Acord privind un protocol pentru un studiu de siguranță post-autorizare noninterven țional

(1) Înainte de realizarea unui studiu, titularul autorizației de introducere pe piață transmite un proiect de protocol Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, cu excepția situației în care studiile urmează să fie efectuate într-un singur stat membru care solicită studiul în conformitate cu articolul 87. Pentru asemenea studii, titularul autorizației de introducere pe piață transmite un proiect de protocol autorității competente a statului membru în care este efectuat studiul.

(2) În termen de 60 de zile de la prezentarea proiectului de protocol menționat la alineatul (1), autoritatea competentă a statului membru sau Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, după caz, emite:

(a) o scrisoare prin care se aprobă proiectul de protocol;

(b) o scrisoare de obiecție, în care se prezintă în detaliu motivele obiecției, în cazul în care:

  (i) consideră că realizarea studiului promovează utilizarea unui medicament;

  (ii) consideră că modul în care este conceput studiul nu respectă obiectivele acestuia; sau

(c) o scrisoare prin care se notifică titularul autorizației de introducere pe piață asupra faptului că studiul constituie un trial clinic care intră sub incidența Regulamentului (UE) nr. 536/2014.

(3) Studiul poate fi inițiat numai cu aprobarea scrisă a autorității competente a statului membru sau a Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, după caz.

În cazul în care a fost emisă o scrisoare de aprobare a proiectului de protocol, astfel cum se menționează la alineatul (2) litera (a), titularul autorizației de introducere pe piață transmite protocolul autorităților competente din statul membru unde urmează să fie efectuat studiul, iar apoi poate începe studiul în conformitate cu protocolul aprobat.

*Articolul 119*

Actualizarea unui protocol pentru un studiu de siguranță post-autorizare nonintervențional

După începerea studiului, orice modificări semnificative ale protocolului se transmit, înainte de a fi puse în aplicare, autorității competente a statului membru sau Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, după caz. Autoritatea competentă a statului membru sau Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, după caz, evaluează modificările și informează titularul autorizației de introducere pe piață dacă le aprobă sau le respinge. Dacă este cazul, titularul autorizației de introducere pe piață informează statele membre în care este efectuat studiul.

*Articolul 120*

Raportul final al studiului de siguranță post-autorizare non-intervențional

(1) După încheierea studiului, un raport final este transmis autorității competente a statului membru sau Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență în termen de 12 luni de la finalizarea etapei de colectare a datelor, cu excepția cazului în care autoritatea competentă a statului membru sau Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, după caz, a acordat o derogare scrisă.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață examinează dacă rezultatele studiului au un impact asupra autorizației de introducere pe piață și, dacă este necesar, transmite autorităților competente ale statului membru o cerere de modificare a autorizației de introducere pe piață.

(3) Alături de raportul final privind studiul, titularul autorizației de introducere pe piață transmite autorității competente a statului membru sau Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență un rezumat al rezultatelor studiului, în format electronic.

*Articolul 121*

Recomandări în urma prezentării unui raport final al studiului de siguranță post-autorizare nonintervențional

(1) În funcție de rezultatele studiului și după consultarea titularului autorizației de introducere pe piață, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență poate formula recomandări privind autorizația de introducere pe piață, indicând motivele pe care acestea se bazează. Recomandările menționează pozițiile divergente și motivele care stau la baza acestora.

(2) Atunci când sunt formulate recomandări pentru modificarea, suspendarea sau revocarea unei autorizații naționale de introducere pe piață, statele membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare convin asupra unei poziții cu privire la această chestiune, ținând seama de recomandarea menționată la alineatul (1) și includ un calendar pentru punerea în aplicare a poziției convenite.

Dacă, în cadrul grupului de coordonare, statele membre reprezentate convin de comun acord cu privire la acțiunile care trebuie luate, președintele constată acordul și îl transmite titularului autorizației de introducere pe piață și statelor membre. Statele membre adoptă măsurile necesare pentru a menține, modifica, suspenda sau revoca autorizația de introducere pe piață în cauză în conformitate cu termenul de punere în aplicare prevăzut în acord.

În cazul în care se convine asupra unei modificări, titularul autorizației de introducere pe piață transmite autorităților competente ale statului membru o cerere de modificare corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului însoțitor, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare.

Acordul este pus la dispoziția publicului pe portalul web european privind medicamentele, instituit în conformitate cu articolul 104 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

(3) Dacă nu se ajunge la un acord prin consens, poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare este comunicată Comisiei, care aplică procedura prevăzută la articolul 42.

(4) În cazul în care acordul la care au ajuns statele membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare sau poziția majorității statelor membre nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, grupul de coordonare atașează la acord sau la poziția majorității o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor, împreună cu recomandarea.

Secțiunea 8

Punerea în aplicare, orientări și raportare

*Articolul 122*

Măsuri de punere în aplicare legate de activitățile de farmacovigilență

(1) Pentru a armoniza desfășurarea activităților de farmacovigilență prevăzute în prezenta directivă, Comisia adoptă măsuri de punere în aplicare în următoarele domenii pentru care activitățile de farmacovigilență sunt prevăzute în anexa I, articolele 96, 99, 100, articolele 105-107, articolele 113, 118 și 120, stabilind:

(a) conținutul și normele privind întreținerea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență păstrat de către titularul autorizației de introducere pe piață;

(b) cerințele minime ale sistemului de calitate pentru desfășurarea activităților de farmacovigilență de către autoritățile competente ale statelor membre și titularul autorizației de introducere pe piață;

(c) norme privind utilizarea unei terminologii, a unor formate și standarde recunoscute la nivel internațional pentru punerea în aplicare a activităților de farmacovigilență;

(d) cerințele minime pentru monitorizarea datelor în baza de date Eudravigilance, cu scopul de a stabili dacă există riscuri noi sau modificări ale riscurilor existente;

(e) formatul și conținutul transmisiei electronice a reacțiilor adverse suspectate din partea statelor membre și a titularului autorizației de introducere pe piață;

(f) formatul și conținutul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța transmise pe cale electronică și ale planurilor de gestionare a riscurilor;

(g) formatul protocoalelor, al rezumatelor și al rapoartelor finale pentru studiile de siguranță post-autorizare.

(2) Aceste măsuri țin seama de activitatea de armonizare internațională desfășurată în domeniul farmacovigilenței. Aceste măsuri se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare menționată la articolul 214 alineatul (2).

*Articolul 123*

Orientări pentru facilitarea desfășurării activităților de farmacovigilență

Agenția, în cooperare cu autoritățile competente ale statelor membre și cu alte părți interesate, ***inclusiv cele menționate la articolul 162 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit],*** elaborează: **[AM 234]**

(a) orientări privind bune practici de farmacovigilență atât pentru autoritățile competente, cât și pentru titularii autorizațiilor de introducere pe piață;

***(aa) îndrumări pentru autoritățile naționale competente cu privire la includerea efectivă a pacienților și a profesioniștilor din domeniul sănătății în colectarea și comunicarea datelor cu privire la riscurile medicamentelor în cadrul activităților de farmacovigilență;*** **[AM 235]**

(b) orientări științifice referitoare la studiile de eficacitate post-autorizare.

*Articolul 124*

Raportarea cu privire la sarcinile de farmacovigilență

Agenția publică, o dată la trei ani, un raport privind îndeplinirea sarcinilor de farmacovigilență de către statele membre și de către agenție. Primul raport se publică până la [trei ani de la data aplicării [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit].

Capitolul X

~~Medicamente~~***Produse*** homeopate și medicamente tradiționale din plante **[AM 236]**

Secțiunea 1

Dispoziții speciale aplicabile medicamentelor homeopate

*Articolul 125*

Înregistrarea sau autorizarea ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate **[AM 237]**

(1) Statele membre se asigură că ~~medicamentele~~***produsele*** homeopate fabricate și introduse pe piață în Uniune sunt înregistrate în conformitate cu articolele 126 și 127 sau autorizate în conformitate cu articolul 133 alineatul (1), cu excepția cazului în care aceste ~~medicamente~~***produse*** homeopate fac obiectul unei înregistrări sau al unei autorizații acordate în conformitate cu legislația națională la 31 decembrie 1993 sau înainte de această dată. În cazul înregistrărilor, se aplică capitolul III secțiunile 3 și 4 și articolul 38 alineatele (1), (2) și (3). **[AM 238]**

(2) Pentru ~~medicamentele~~***produsele*** homeopate, statele membre stabilesc o procedură simplificată de înregistrare menționată la articolul 126. **[AM 239]**

*Articolul 126*

Procedura simplificată de înregistrare pentru ~~medicamentele~~***produsele*** homeopate **[AM 240]**

(1) Pot face obiectul unei proceduri simplificate de înregistrare ~~medicamentele~~***produsele*** homeopate care îndeplinesc toate condițiile următoare: **[AM 241]**

(a) se administrează pe cale orală sau externă;

(b) nu se menționează indicații terapeutice speciale pe eticheta ~~medicamentului~~***produsului homeopatic*** sau în alte informații referitoare la acesta; **[AM 242]**

(c) există un grad suficient de diluție pentru a garanta siguranța ~~medicamentului~~***produsului homeopatic***. **[AM 243]**

În sensul literei (c), concentrația substanțelor active în ~~medicament~~***produsul alopat*** nu poate să depășească nici o parte per 10 000 de părți de tinctură primară și nici 1/100 din doza minimă utilizată în alopatie, în măsura în care prezența acestor substanțe active într-un ~~medicament~~***produs*** alopat necesită prezentarea unei prescripții medicale. **[AM 244]**

Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a modifica primul alineat litera (c) pentru a ține seama de progresele științifice.

În momentul înregistrării, statele membre stabilesc regimul prescripției pentru eliberarea ~~medicamentului~~***produsului*** homeopat. **[AM 245]**

(2) Criteriile și regulamentul de procedură prevăzute la articolul 1 alineatul (10) litera (c), la articolul 30, în capitolul III secțiunea 6 la articolele 191, 195 și 204 se aplică prin analogie procedurii simplificate de înregistrare pentru ~~medicamente-le~~***produsele*** homeopate, cu excepția dovezii eficacității terapeutice. **[AM 246]**

*Articolul 127*

Cerințe privind cererea de înregistrare simplificată

O cerere de înregistrare simplificată poate viza o serie de ~~medicamente~~***produse*** homeopate derivate din aceeași materie primă homeopată sau din aceleași materii prime homeopate. Pentru a demonstra, în special, calitatea farmaceutică și omogenitatea loturilor de fabricație a ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate în cauză, cererea este însoțită de următoarele: **[AM 247]**

(a) denumirea științifică, sau altă denumire prevăzută într-o farmacopee, a materiei prime sau a materiilor prime homeopate, împreună cu precizarea diferitelor căi de administrare, a formelor farmaceutice și a gradului de diluție ce urmează a fi înregistrate;

(b) un dosar de fabricație și de control al materiei prime sau al materiilor prime homeopate și de justificare a uzului homeopatic pe baza unei bibliografii adecvate;

(c) dosarul privind fabricația și controlul pentru fiecare formă farmaceutică și o descriere a metodei de diluție și de potențare;

(d) autorizația de fabricație a ~~medicamentului~~***produsului*** homeopat în cauză; **[AM 248]**

(e) copii ale eventualelor înregistrări sau autorizații obținute pentru același ~~medicament~~***produs*** homeopat în alte state membre; **[AM 249]**

(f) una sau mai multe machete ale ambalajului exterior și ale ambalajului direct al ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate care urmează să fie înregistrate; **[AM 250]**

(g) date referitoare la stabilitatea ~~medicamentului~~***produsului*** homeopat. **[AM 251]**

*Articolul 128*

Aplicarea procedurilor descentralizate și de recunoaștere reciprocă în cazul ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate **[AM 252]**

(1) Articolul 38 alineatele (4) și (6), articolele 39-42 și articolul 95 nu se aplică ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate menționate la articolul 126. **[AM 253]**

(2) Capitolul III secțiunile 3-5 nu se aplică ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate menționate la articolul 133 alineatul (2). **[AM 254]**

*Articolul 129*

Etichetarea ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate **[AM 255]**

~~Medicamentele~~***Produsele*** homeopate, cu excepția celor menționate la articolul 126 alineatul (1), se etichetează în conformitate cu dispozițiile capitolului VI și sunt identificate printr-o mențiune pe etichetă a naturii lor homeopate într-o formă clară și lizibilă. **[AM 256]**

*Articolul 130*

Cerințe specifice pentru etichetarea anumitor ~~medicamente~~ produse homeopate **[AM 257]**

(1) Pe lângă menționarea clară a cuvintelor „~~medicament~~***produs*** homeopat”, eticheta și, după caz, prospectul ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate menționate la articolul 126 alineatul (1), prezintă exclusiv următoarele informații: **[AM 258]**

(a) denumirea științifică a materiei sau a materiilor prime, urmată de gradul de diluție, folosind simbolurile farmacopeii utilizate în conformitate cu articolul 4 alineatul (62);

(b) numele și adresa titularului înregistrării și, după caz, ale producătorului;

(c) modul de administrare și, dacă este cazul, calea de administrare;

(d) forma farmaceutică;

(e) data expirării, în termene clare (lună, an);

(f) conținutul formei de prezentare pentru vânzare;

(g) măsuri speciale de precauție pentru depozitare, dacă există;

(h) o atenționare specială, în cazul în care este necesară pentru medicament;

(i) numărul de lot al producătorului;

(j) numărul de înregistrare;

(k) „~~medicament~~***produs*** homeopat fără indicații terapeutice aprobate”; **[AM 259]**

(l) un avertisment prin care utilizatorul este sfătuit să consulte un doctor în cazul în care simptomele persistă.

În ceea ce privește primul paragraf litera (a), în cazul în care ~~medicamentul~~***produsul*** homeopat este compus din două sau mai multe materii prime homeopate, denumirile științifice ale materiilor prime homeopate de pe etichetă pot fi completate cu o denumire inventată. **[AM 260]**

(2) Fără a aduce atingere alineatului (1), statele membre pot cere utilizarea anumitor tipuri de etichetare pentru a indica:

(a) prețul ~~medicamentului~~***produsului*** homeopat; **[AM 261]**

(b) condițiile de compensare de către organismele de asigurări sociale.

*Articolul 131*

Publicitatea ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate **[AM 262]**

(1) Capitolul XIII se aplică ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate. **[AM 263]**

(2) Prin derogare de la alineatul (1), articolul 176 alineatul (1) nu se aplică ~~medicamentelor~~***produselor homeopate*** menționate la articolul 126 alineatul (1). **[AM 264]**

Cu toate acestea, numai informațiile specificate la articolul 130 alineatul (1) pot fi utilizate în publicitatea pentru astfel de ~~medicamente~~***produse*** homeopate. **[AM 265]**

*Articolul 132*

Schimbul de informații privind ~~medicamentele~~***produsele*** homeopate **[AM 266]**

Statele membre își comunică reciproc toate informațiile necesare pentru a garanta calitatea și siguranța ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate fabricate și comercializate în Uniune, în special informațiile menționate la articolele 202 și 203. **[AM 267]**

*Articolul 133*

Alte cerințe pentru ~~medicamentele~~***produsele*** homeopate **[AM 268]**

(1) ~~Medicamentelor~~***Produselor*** homeopate, altele decât cele menționate la articolul 126 alineatul (1), li se acordă o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu articolul 6 și cu articolele 9-14 și acestea se etichetează în conformitate cu capitolul VI. **[AM 269]**

(2) Un stat membru poate introduce sau menține pe teritoriul său norme speciale pentru teste nonclinice și studiile clinice ale ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate, altele decât cele menționate la articolul 126 alineatul (1), în conformitate cu principiile și caracteristicile homeopatiei practicate în statul membru respectiv. **[AM 270]**

În acest caz, statul membru în cauză comunică Comisiei normele speciale în vigoare.

(3) Capitolul IX se aplică ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate, cu excepția acelora menționate la articolul 126 alineatul (1). Capitolul XI, capitolul XII secțiunea 1 și capitolul XIV se aplică ~~medicamentelor~~***produselor*** homeopate. **[AM 271]**

Secțiunea 2

Dispoziții specifice aplicabile medicamentelor tradiționale din plante

*Articolul 134*

Procedura simplificată de înregistrare pentru medicamentele tradiționale din plante

(1) Pot face obiectul unei proceduri simplificate de înregistrare medicamentele tradiționale din plante („înregistrare pe baza utilizării tradiționale”) care îndeplinesc toate condițiile următoare:

(a) au indicații terapeutice adecvate exclusiv medicamentelor tradiționale din plante care, datorită compoziției și scopului lor, sunt destinate și concepute a fi folosite fără supravegherea unui medic în scop de diagnosticare sau pentru prescrierea ori monitorizarea tratamentului;

(b) se administrează numai în concentrația și posologia specificate;

(c) sunt preparate care se administrează pe cale orală, externă sau prin inhalare;

(d) perioada de utilizare tradițională prevăzută la articolul 136 alineatul (1) litera (c) a expirat;

(e) datele privind utilizarea tradițională a medicamentului din plante menționate la articolul 136 alineatul (1) litera (c) sunt suficiente.

Datele referitoare la utilizarea unui medicament menționat la primul paragraf litera (e) sunt considerate suficiente în cazul în care medicamentul din plante se dovedește a nu fi nociv în condițiile de utilizare specificate, iar efectele farmacologice sau eficacitatea medicamentului din plante sunt plauzibile pe baza utilizării îndelungate și a experienței.

(2) Fără a aduce atingere articolului 4 alineatul (1) punctul 64, prezența în medicamentul din plante a vitaminelor sau a mineralelor a căror siguranță este atestată de existența unor dovezi solid documentate, nu exclude posibilitatea ca medicamentul din plante să fie eligibil pentru înregistrare în conformitate cu alineatul (1), cu condiția ca acțiunea vitaminelor sau a mineralelor să fie accesorie acțiunii substanțelor active din plante care privește indicația (indicațiile) terapeutică (terapeutice) specificată(e).

(3) Cu toate acestea, dispozițiile prezentei secțiuni nu se aplică în cazurile în care autoritățile competente consideră că un medicament din plante care îndeplinește condițiile prevăzute la alineatul (1) („medicament tradițional din plante”) îndeplinește criteriile pentru obținerea unei autorizații naționale de introducere pe piață în conformitate cu articolul 5 sau pentru o înregistrare simplificată în conformitate cu articolul 126.

*Articolul 135*

Depunerea dosarului pentru medicamentul tradițional din plante

(1) Solicitantul și titularul înregistrării pe baza utilizării tradiționale sunt stabiliți în Uniune.

(2) Pentru a obține o înregistrare pe baza utilizării tradiționale, solicitantul depune o cerere la autoritatea competentă a statului membru în cauză.

*Articolul 136*

Cerințe privind cererea de înregistrare pe baza utilizării tradiționale

(1) Cererea de înregistrare pe baza utilizării tradiționale este însoțită de:

(a) informațiile și documentele:

(i) menționate la punctele 1, 2, 3, la punctele 5-9, la punctele 16 și 17 din anexa I;

(ii) rezultatele testelor farmaceutice menționate în anexa I;

(iii) rezumatul caracteristicilor produsului, fără detaliile clinice, astfel cum se specifică în anexa V;

(iv) în cazul combinațiilor menționate la articolul 4 alineatul (1) punctul 64 sau la articolul 134 alineatul (2), informațiile menționate la articolul 134 alineatul (1) primul paragraf litera (e), referitoare la combinație ca atare; în cazul în care substanțele active individuale nu sunt suficient cunoscute, datele se referă, de asemenea, la substanțele active individuale;

(b) orice autorizație națională de introducere pe piață sau înregistrare obținută de către solicitant în alt stat membru sau într-o țară terță pentru introducerea pe piață a medicamentului din plante și detalii cu privire la orice decizie de a refuza acordarea unei autorizații naționale de introducere pe piață sau a unei înregistrări, fie în Uniune, fie într-o țară terță, precum și motivele oricărei decizii de acest fel;

(c) dovezi bibliografice sau expertize care să ateste că medicamentul din plante în cauză sau medicamentul corespondent a fost utilizat în scopuri medicale pe parcursul unei perioade de cel puțin 30 de ani înainte de data cererii, incluzând cel puțin 15 ani în interiorul Uniunii;

(d) o expunere bibliografică a datelor privind siguranța, împreună cu un raport de expertiză, iar, în cazul în care autoritatea competentă a statului membru solicită acest lucru, cu o cerere suplimentară, datele necesare pentru evaluarea siguranței medicamentului din plante.

În sensul primului paragraf litera (c), la cererea statului membru în care a fost depusă cererea de înregistrare pe baza utilizării tradiționale, grupul de lucru privind medicamentele din plante elaborează un aviz cu privire la caracterul adecvat al dovezilor privind utilizarea îndelungată menționată la primul paragraf litera (c) a medicamentului din plante sau a medicamentului din plante corespondent. Statul membru depune documentația relevantă în sprijinul acestei comunicări.

În sensul primului paragraf litera (d), în cazul în care substanțele active individuale nu sunt suficient cunoscute, datele menționate la primul paragraf litera (a) punctul (iv) se referă, de asemenea, la substanțele active individuale.

Anexa II se aplică prin analogie informațiilor și documentelor menționate la primul paragraf litera (a).

(2) Cerința de a demonstra utilizarea în scopuri medicinale pe o perioadă de cel puțin 30 de ani, prevăzută la alineatul (1) primul paragraf litera (c), este îndeplinită chiar și în cazul în care medicamentul din plante nu a fost introdus pe piață în baza unei autorizații specifice de introducere pe piață. Aceasta este, de asemenea, îndeplinită în cazul în care numărul sau cantitatea ingredientelor medicamentului din plante a fost redus(ă) pe parcursul perioadei respective.

(3) În cazul în care medicamentul din plante a fost utilizat în Uniune pe o perioadă mai mică de 15 ani, dar este eligibil pentru o înregistrare pe baza utilizării tradiționale în conformitate cu alineatul (1), autoritatea competentă a statului membru în care a fost depusă cererea de înregistrare pe baza utilizării tradiționale transmite cererea pentru medicamentul tradițional din plante grupului de lucru privind medicamentele din plante și prezintă documentația relevantă în sprijinul acestei sesizări.

Grupul de lucru privind medicamentele din plante analizează dacă sunt respectate alte criterii decât perioada de utilizare tranzitorie pentru înregistrarea pe baza utilizării tradiționale, astfel cum se menționează la articolul 134. În cazul în care grupul de lucru privind medicamentele din plante consideră că acest lucru este posibil, acesta stabilește o monografie a plantelor la nivelul Uniunii, astfel cum se menționează la articolul 141 alineatul (3), care este luată în considerare de către autoritatea competentă a statului membru atunci când ia decizia finală cu privire la cererea de înregistrare pe baza utilizării tradiționale.

*Articolul 137*

Aplicarea recunoașterii reciproce în cazul medicamentelor tradiționale din plante

(1) Capitolul III secțiunile 5-3 se aplică prin analogie înregistrărilor pe baza utilizării tradiționale acordate în conformitate cu articolul 134, cu condiția:

(a) să fi fost stabilită o monografie a plantelor la nivelul Uniunii în conformitate cu articolul 141 alineatul (3) sau

(b) ca medicamentul tradițional din plante să fie alcătuit din substanțe din plante, preparate din plante sau combinații ale acestora, aflate pe lista prevăzută la articolul 139.

(2) Pentru medicamentele tradiționale din plante care nu intră sub incidența alineatului (1), la evaluarea unei cereri de înregistrare în baza utilizării tradiționale, autoritatea competentă a fiecărui stat membru ține seama în mod corespunzător de înregistrările acordate de autoritatea competentă a unui alt stat membru în conformitate cu prezenta secțiune.

*Articolul 138*

Refuzul înregistrării medicamentelor tradiționale din plante

(1) Înregistrarea pe baza utilizării tradiționale se refuză în cazul în care cererea nu respectă articolele 134, 135 sau 136 sau în cazul în care este îndeplinită cel puțin una dintre următoarele condiții:

(a) compoziția calitativă /sau cantitativă nu este cea declarată;

(b) indicațiile terapeutice nu respectă condițiile prevăzute la articolul 134;

(c) medicamentul tradițional din plante ar putea fi nociv în condiții normale de utilizare;

(d) datele referitoare la utilizarea tradițională sunt insuficiente, în special în cazul în care efectele sau eficacitatea farmacologică nu sunt plauzibile pe baza unei utilizări și a unei experiențe îndelungate;

(e) calitatea farmaceutică nu este demonstrată în mod satisfăcător.

(2) Autoritățile competente ale statelor membre notifică solicitantului, Comisiei și oricărei autorități competente a statului membru care solicită acest lucru, orice decizie pe care o iau de a refuza înregistrarea pe baza folosirii tradiționale și motivele acestui refuz.

*Articolul 139*

Lista substanțelor din plante, a preparatelor din plante și a combinațiilor acestora

(1) Comisia adoptă acte de punere în aplicare pentru a stabili o listă a substanțelor și preparatelor din plante și a combinațiilor acestora în vederea utilizării în medicamentele tradiționale din plante, ținând seama de proiectul de listă elaborat de grupul de lucru privind medicamentele din plante. Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2). Lista conține, în ceea ce privește fiecare substanță din plante, indicația terapeutică, concentrația specificată și posologia, calea de administrare, precum și alte informații necesare pentru folosirea în siguranță a substanței din plante ca medicament tradițional din plante.

(2) În cazul în care o cerere de înregistrare pe baza utilizării tradiționale se referă la o substanță sau un preparat din plante sau la o combinație a acestora inclus(ă) pe lista menționată la alineatul (1), datele specificate la articolul 136 alineatul (1) literele (b), (c) și (d) nu sunt necesare, iar articolul 138 alineatul (1) literele (c) și (d) nu se aplică.

(3) În cazul în care o substanță din plante, un preparat din plante sau o combinație a acestora nu mai este inclus(ă) pe lista prevăzută la alineatul (1), înregistrările în baza alineatului (2) pentru medicamentele din plante care conțin această substanță se revocă, cu excepția cazului în care informațiile și documentele prevăzute la articolul 136 alineatul (1) se depun în decurs de trei luni.

*Articolul 140*

Alte cerințe pentru medicamentele tradiționale din plante

(1) Articolul 1 alineatul (5) literele (a) și (b) și articolul 1 alineatul (10) litera (c), articolele 6-8, articolele 29, 30, 44, 46, 90, 155, articolul 188 alineatele (1) și (11), articolele 191, 195, 196, 198, articolul 199 alineatul (2), articolele 202, 203 și 204 și capitolele IX și XI din prezenta directivă, precum și Directiva 2003/94/CE a Comisiei ([51]) se aplică mutatis mutandis înregistrărilor pe baza utilizării tradiționale acordate în temeiul prezentei secțiuni.

(2) Pe lângă cerințele prevăzute la articolele 63-66, la articolele 70-79 și în anexa IV, orice etichetă și prospect însoțitor al unui medicament tradițional din plante trebuie să conțină o declarație în care se precizează faptul că:

(a) produsul este un medicament tradițional din plante care se utilizează potrivit indicației (indicațiilor) terapeutică (terapeutice) specificată(e) exclusiv pe baza unei utilizări îndelungate; și

([51]) Directiva 2003/94/CE a Comisiei din 8 octombrie 2003 de stabilire a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație cu privire la produsele medicamentoase de uz uman și medicamentele experimentale de uz uman (JO L 262, 14.10.2003, p. 22).

(b) utilizatorul trebuie să consulte un medic sau un practician în domeniul sănătății în cazul în care simptomele persistă în timpul utilizării medicamentului tradițional din plante sau în cazul în care apar efecte adverse ~~care nu sunt menționate în prospectul însoțitor.~~***; și*** **[AM 272]**

***(ba) utilizatorul consultă un medic sau o persoană calificată în domeniul sănătății pentru a obține informații cu privire la posibile contraindicații sau interacțiuni farmacologice cu alte medicamente.*** **[AM 273]**

Un stat membru poate solicita ca eticheta și prospectul însoțitor să precizeze și natura tradiției în cauză.

(3) Pe lângă cerințele prevăzute în capitolul XIII, orice publicitate pentru un medicament tradițional din plante înregistrat în temeiul prezentei secțiuni conține următoarea mențiune: Medicament tradițional din plante care se utilizează potrivit indicației (indicațiilor) terapeutică (terapeutice) specificată(e) exclusiv pe baza unei utilizări îndelungate. ***Pentru mai multe informații, consultați un profesionist din domeniul sănătății.*** **[AM 274]**

*Articolul 141*

Grupul de lucru privind medicamentele din plante

(1) Se instituie un grup de lucru privind medicamentele din plante, astfel cum se menționează la articolul 142 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit]. Acest grup de lucru face parte din agenție și are următoarele competențe:

(a) în ceea ce privește înregistrările în baza utilizării tradiționale:

(i) de a îndeplini sarcinile care decurg din articolul 136 alineatele (1) și (3);

(ii) de a îndeplini sarcinile care decurg din articolul 137;

(iii) de a întocmi un proiect de listă a substanțelor din plante, a preparatelor din plante și a combinațiilor acestora, după cum se prevede la articolul 139 alineatul (1);

(iv) de a stabilii monografii ale Uniunii pentru medicamentele tradiționale din plante, astfel cum se menționează la alineatul (3);

(b) în ceea ce privește autorizațiile de introducere pe piață pentru medicamente din plante, de a stabili monografii ale plantelor la nivelul Uniunii pentru medicamentele din plante, astfel cum se menționează la alineatul (3);

(c) în ceea ce privește sesizările adresate agenției în temeiul capitolului III secțiunea 5 sau al articolului 95, în ceea ce privește medicamentele tradiționale din plante, astfel cum se menționează la articolul 134, de a îndeplini sarcinile prevăzute la articolul 41;

(d) în cazul în care o chestiune referitoare la medicamente, altele decât medicamentele cu utilizare tradițională, alte medicamente care conțin substanțe din plante, este adusă în atenția agenției în temeiul capitolului III secțiunea 5 sau al articolului 95, de a emite un aviz cu privire la substanța din plante, după caz.

Se asigură o coordonare adecvată cu Comitetul pentru medicamente de uz uman printr-o procedură care urmează să fie stabilită de directorul executiv al agenției în conformitate cu articolul 145 alineatul (10) din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit].

(2) Fiecare stat membru numește, pentru un mandat de trei ani care poate fi reînnoit, un membru și un supleant în cadrul grupului de lucru privind medicamentele din plante.

Membrii supleanți îi reprezintă pe membri în absența acestora și votează în numele lor. Membrii și supleanții sunt aleși pentru rolul și experiența lor în evaluarea medicamentelor din plante și reprezintă autoritățile naționale competente ale statelor membre.

Membrii grupului de lucru privind medicamentele din plante pot fi însoțiți de experți în domenii științifice sau tehnice specifice.

(3) Grupul de lucru privind medicamentele din plante stabilește monografii ale plantelor la nivelul Uniunii pentru medicamentele din plante în ceea ce privește cererea depusă în conformitate cu articolul 13, precum și pentru medicamentele tradiționale din plante.

În cazul în care au fost stabilite monografii ale plantelor la nivelul Uniunii, acestea sunt luate în considerare de către autoritățile competente ale statelor membre la examinarea unei cereri. În cazul în care nu s-a stabilit încă nici o monografie a plantelor la nivelul Uniunii, se poate face referire la alte monografii, publicații sau date adecvate.

Atunci când se întocmesc noi monografii ale plantelor la nivelul Uniunii, titularul înregistrării pe baza utilizării tradiționale analizează dacă este necesară modificarea corespunzătoare a dosarului de înregistrare. Titularul înregistrării pe baza utilizării tradiționale notifică orice modificare de acest fel autorității competente a statului membru în cauză.

Monografiile plantelor se publică.

(4) Dispozițiile articolului 146 alineatele (3)-(5) din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] care se aplică grupului de lucru se aplică prin analogie grupului de lucru privind medicamentele din plante.

(5) Grupul de lucru privind medicamentele din plante își elaborează propriul regulament de procedură.

## Capitolul XI

## Fabricarea și importul

### Secțiunea 1

### Fabricarea și importul medicamentelor

#### *Articolul 142*

#### Autorizațiile de fabricație

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că fabricarea medicamentelor pe teritoriul lor face obiectul unei autorizații („autorizația de fabricație"). Autorizația de fabricație este necesară și în cazul în care medicamentele fabricate sunt destinate exportului.

(2) Autorizația de fabricație menționată la alineatul (1) este necesară atât pentru fabricația totală, cât și pentru cea parțială, precum și pentru diferite procese de dozare, ambalare sau prezentare.

(3) Prin derogare de la alineatul (2), autorizația de fabricație nu este necesară pentru următoarele:

(a) prepararea, dozarea, schimbarea ambalajului sau a formei de prezentare, atunci când aceste procese se efectuează numai în scopul livrării cu amănuntul ***și al aprovizionării spitalelor*** de către farmaciști în farmacii sau de către persoane autorizate în mod legal în statele membre să desfășoare astfel de activități sau **[AM 275]**

(b) efectuarea de către amplasamente descentralizate a etapelor de fabricație sau de testare sub responsabilitatea persoanei calificate dintr-un amplasament central menționat la articolul 151 alineatul (3).

(4) Autorizația de fabricație este necesară și pentru importurile de medicamente provenind din țări terțe într-un stat membru.

Prezentul capitol, articolul 195 alineatul (5) și articolul 198 se aplică importurilor de medicamente din țări terțe.

(5) Statele membre introduc informațiile privind autorizațiile de fabricație menționate la alineatul (1) în baza de date a Uniunii menționată la articolul 188 alineatul (15).

#### *Articolul 143*

#### Cerințe pentru autorizația de fabricație

(1) Pentru a obține autorizația de fabricație, solicitantul depune o cerere pe cale electronică la autoritatea competentă a statului membru în cauză.

Această cerere cuprinde următoarele elemente:

(a) medicamentele, formele farmaceutice și operațiunile de fabricație care urmează să fie fabricate, importate sau efectuate și locul în care se va desfășura activitatea;

(b) dovada că solicitanții au la dispoziție, pentru fabricația sau importul produselor menționate, spații adecvate, echipamente tehnice și aparatură de control corespunzătoare și suficiente, care să corespundă cerințelor legale stabilite de statele membre în cauză cu privire atât la fabricația, cât și la controlul și depozitarea medicamentelor, în conformitate cu articolul 8;

(c) dovada că solicitanții au la dispoziție serviciile cel puțin ale unei persoane calificate în sensul articolului 151;

(d) explicații privind măsura în care amplasamentul este amplasamentul central responsabil cu supravegherea amplasamentelor descentralizate.

(2) În cererea sa, solicitantul furnizează prin mijloace electronice informații în sprijinul celor de mai sus.

*Articolul 144*

Acordarea unei autorizații de fabricație

(1) Reprezentanții oficiali ai autorității competente a statului membru în cauză efectuează o inspecție pentru a asigura exactitatea informațiilor incluse în cererea depusă în conformitate cu articolul 143.

În cazul în care exactitatea datelor este confirmată în conformitate cu primul paragraf și în termen de cel mult 90 de zile de la primirea cererii depuse în conformitate cu articolul 143, autoritatea competentă a statului membru acordă sau refuză o autorizație de fabricație.

(2) Pentru a se asigura că datele menționate la articolul 143 sunt prezentate în mod corespunzător, autoritatea competentă a statului membru poate acorda o autorizație de fabricație sub rezerva îndeplinirii anumitor condiții.

În cazul amplasamentelor centrale, autorizația de fabricație include, pentru fiecare amplasament descentralizat, o confirmare scrisă a faptului că producătorul medicamentului a verificat conformitatea amplasamentului descentralizat cu principiile de bună practică de fabricație menționate la articolul 160 prin efectuarea de audituri periodice în conformitate cu articolul 147 alineatul (1) primul paragraf litera (f).

(3) Autorizația de fabricație se aplică numai medicamentelor, formelor farmaceutice, operațiunilor de fabricație și spațiilor specificate în cerere, precum și incintelor amplasamentului central corespunzător în care se desfășoară activități descentralizate de fabricație sau testare pe amplasamente descentralizate, care sunt înregistrate în conformitate cu articolul 148.

*Articolul 145*

Modificări ale autorizației de fabricație

În cazul în care titularul autorizației de fabricație solicită o modificare a oricăreia dintre informațiile menționate la articolul 143 alineatul (1) al doilea paragraf, autoritatea competentă a statului membru modifică autorizația de fabricație în termen de cel mult 30 de zile de la această solicitare. În cazuri excepționale, termenul menționat poate fi prelungit la 90 de zile.

*Articolul 146*

Cerere de informații suplimentare

Autoritatea competentă a statului membru poate cere solicitantului să prezinte informații suplimentare privind datele furnizate în temeiul articolului 143 alineatul (1) și privind persoana calificată menționată la articolul 151; în cazul în care autoritatea competentă a statului membru formulează o astfel de cerere, termenele menționate la articolul 144 alineatul (1) al doilea paragraf și la articolul 145 se suspendă până la furnizarea informațiilor suplimentare.

*Articolul 147*

Obligațiile titularului autorizației de fabricație

(1) Statele membre se asigură că titularii autorizațiilor de fabricație:

(a) au la dispoziție serviciile unui personal care să corespundă cerințelor legale existente în statul membru, atât în ceea ce privește fabricația, cât și controalele;

(b) dispun de medicamentele pentru care s-a acordat o autorizație de introducere pe piață numai în conformitate cu legislația statelor membre;

(c) notifică în prealabil autorității competente a statului membru orice modificare pe care ar putea dori să o aducă oricăreia dintre informațiile furnizate în conformitate cu articolul 143;

(d) permit în orice moment reprezentanților oficiali ai autorității competente a statului membru accesul la sediile lor și, în cazul în care amplasamentele desfășoară activități de producție sau de testare în legătură cu un amplasament central în cadrul unui amplasament descentralizat, la sediile amplasamentelor centrale sau descentralizate;

(e) permit persoanelor calificate menționate la articolul 151 să își îndeplinească sarcinile, dacă este cazul și în amplasamente descentralizate, de exemplu prin punerea tuturor resurselor necesare la dispoziția acestora;

(f) respectă, în orice amplasament relevant și în orice moment, principiile de bună practică de fabricație a medicamentelor;

(g) utilizează numai substanțe active care au fost fabricate în conformitate cu bunele practici de fabricație pentru substanțele active și distribuite în conformitate cu bunele practici de distribuție pentru substanțele active;

(h) informează imediat autoritatea competentă a statului membru și titularul autorizației de introducere pe piață în cazul în care obțin informații cu privire la faptul că medicamentele care intră sub incidența autorizației lor de fabricație sunt falsificate sau sunt suspectate a fi falsificate, indiferent de modul în care au fost distribuite medicamentele;

(i) verifică dacă producătorii, importatorii sau distribuitorii de la care obține substanțele active sunt înregistrați de autoritatea competentă a statului membru în care sunt stabiliți și

(j) verifică autenticitatea și calitatea substanțelor active și a excipienților**;**

***(ja) folosesc un sistem adecvat de tratare a apelor uzate;*** **[AM 276]**

***(jb) respectă măsurile pertinente de atenuare a riscurilor identificate în concordanță cu articolul 22.*** **[AM 277]**

În ceea ce privește primul paragraf litera (c), autoritatea competentă a statului membru este, în orice caz, informată imediat în cazul în care persoana calificată menționată la articolul 143 alineatul (1) litera (c) și la articolul 151 este înlocuită în mod neașteptat.

În sensul literelor (f) și (g), titularii autorizațiilor de fabricație verifică respectarea de către producătorul sau, respectiv, de către distribuitorii de substanțe active a bunelor practici de fabricație și a bunelor practici de distribuție prin efectuarea de audituri la amplasamentele de producție și de distribuție ale producătorului și ale distribuitorilor de substanțe active. Titularii autorizațiilor de fabricație verifică această conformitate fie ei înșiși, fie prin intermediul unei entități care acționează în numele lor în temeiul unui contract.

(2) Titularul autorizației de fabricație se asigură că excipienții sunt adecvați pentru a fi utilizați în medicamente prin stabilirea bunei practici de fabricație corespunzătoare pe baza unei evaluări formalizate a riscurilor.

(3) Titularul autorizației de fabricație se asigură că se aplică buna practică de fabricație corespunzătoare stabilită în conformitate cu alineatul (2). Titularul autorizației de fabricație documentează măsurile luate în conformitate cu alineatele (1) și (2).

*Articolul 148*

Procesul de înregistrare și de desemnare a amplasamentelor descentralizate

(1) Titularul autorizației de fabricație din amplasamentul central înregistrează toate amplasamentele sale descentralizate în conformitate cu dispozițiile prezentului articol.

(2) Titularul autorizației de fabricație din amplasamentul central solicită autorității competente a statului membru în care este stabilit amplasamentul descentralizat să înregistreze amplasamentul descentralizat.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață poate începe activitatea pe amplasamentul descentralizat în legătură cu amplasamentul central numai în cazul în care amplasamentul descentralizat este înregistrat în baza de date a Uniunii menționată la articolul 188 alineatul (15), iar autoritatea competentă a statului membru în care se află amplasamentul descentralizat face legătura în baza de date cu autorizația amplasamentului central corespunzător.

(4) Autoritatea competentă a statului membru în care este stabilit amplasamentul descentralizat este responsabilă, în conformitate cu articolul 188, de supravegherea activităților de fabricație și de testare desfășurate în cadrul amplasamentului descentralizat.

(5) În sensul alineatului (2), titularul autorizației de fabricație din amplasamentul central prezintă un formular de înregistrare care include cel puțin următoarele informații:

(a) numele sau denumirea întreprinderii și adresa permanentă a amplasamentului descentralizat și o dovadă a stabilirii în Uniune;

(b) medicamentele care fac obiectul etapelor de fabricație sau de testare în amplasamentul descentralizat, inclusiv activitățile de fabricație sau de testare care trebuie efectuate pentru medicamentele respective;

(c) detalii privind incinta amplasamentului descentralizat și echipamentul tehnic pentru desfășurarea activităților relevante;

(d) trimiterea la autorizația de fabricație a amplasamentului central;

(e) confirmarea scrisă menționată la articolul 144 alineatul (2) al doilea paragraf că producătorul medicamentului a verificat conformitatea amplasamentului descentralizat cu principiile de bună practică de fabricație menționate la articolul 160 prin efectuarea de audituri.

(6) Autoritatea competentă a statului membru care supraveghează amplasamentul descentralizat în temeiul alineatului (4) poate decide să efectueze o inspecție, astfel cum se menționează la articolul 188 alineatul (1) primul paragraf litera (a). În astfel de cazuri, autoritatea competentă cooperează cu autoritatea competentă a statului membru responsabilă cu supravegherea amplasamentului central.

(7) În urma înregistrării amplasamentului descentralizat în conformitate cu alineatul (2), titularul autorizației de fabricație din amplasamentul central include amplasamentul descentralizat înregistrat în autorizația de fabricație a amplasamentului central.

(8) Autoritatea competentă a statului membru care supraveghează amplasamentul descentralizat în temeiul alineatului (4) cooperează cu autoritățile relevante responsabile cu supravegherea activităților de fabricație sau de testare în temeiul altor acte ale Uniunii în ceea ce privește următoarele:

(a) medicamentele care au fost fabricate într-un amplasament descentralizat, a căror testare sau fabricare implică utilizarea de materii prime, medicamente reglementate de alte acte legislative relevante ale Uniunii sau medicamente care sunt destinate a fi combinate cu dispozitive medicale;

(b) în cazul în care se aplică activități specifice de fabricație sau de testare medicamentelor care conțin SoHO, constau în SoHO sau sunt derivate din SoHO pentru care se aplică activități specifice de fabricație sau de testare într-un amplasament descentralizat care este autorizat și în temeiul [Regulamentului SoHO].

(9) După caz, autoritățile competente din statul membru care supraveghează amplasamentele centrale și descentralizate pot lua legătura cu autoritatea competentă a statului membru responsabil cu supravegherea autorizației de introducere pe piață. **[AM 278]**

*Articolul 149*

Condiții legate de elementul de siguranță

(1) Elementele de siguranță menționate în anexa IV nu se îndepărtează și nu se acoperă, parțial sau total, decât dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

(a) înainte de îndepărtarea sau acoperirea, totală sau parțială, a elementelor de siguranță menționate, titularul autorizației de fabricație verifică dacă medicamentul respectiv este autentic și dacă nu a fost modificat ilicit;

(b) titularul autorizației de fabricație respectă anexa IV prin înlocuirea elementelor de siguranță menționate cu elemente de siguranță echivalente în ceea ce privește posibilitatea de a verifica autenticitatea, identitatea și de a furniza dovezi privind modificarea ilicită a medicamentului. Înlocuirea se efectuează fără deschiderea ambalajului direct.

Elementele de siguranță sunt considerate echivalente, dacă:

(i) respectă cerințele prevăzute în actele delegate adoptate în temeiul articolului 67 alineatul (2) și

(ii) sunt la fel de eficiente în a permite verificarea autenticității și identificarea medicamentelor și în a furniza probe ale modificării ilicite a medicamentelor;

(c) înlocuirea elementelor de siguranță se realizează în conformitate cu buna practică de fabricație aplicabilă medicamentelor și

(d) înlocuirea elementelor de siguranță face obiectul supravegherii de către autoritatea competentă a statului membru.

(2) Titularii de autorizații de fabricație, inclusiv cei care desfășoară activitățile menționate la alineatul (1), sunt considerați a fi producători și, prin urmare, sunt răspunzători pentru daune în cazurile și în condițiile prevăzute în Directiva 85/374/CEE.

*Articolul 150*

Medicamente potențial falsificate

(1) Prin derogare de la articolul 1 alineatul (2) și fără a aduce atingere capitolului XII secțiunea 1, statele membre iau măsurile necesare pentru a preveni punerea în circulație a medicamentelor care sunt introduse în Uniune, dar nu sunt destinate introducerii pe piață în Uniune, în cazul în care există motive suficiente pentru a suspecta că aceste produse sunt falsificate.

(2) Statele membre organizează întâlniri cu organizațiile de pacienți și de consumatori și, după caz, cu agenții responsabili cu aplicarea legii din statele membre pentru a comunica informații publice privind acțiunile de prevenire și aplicare a legii întreprinse pentru combaterea falsificării medicamentelor.

(3) Pentru a stabili care sunt măsurile necesare menționate la alineatul (1), Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a completa alineatul (1) prin specificarea criteriilor care trebuie luate în considerare și a verificărilor care trebuie efectuate atunci când se evaluează caracterul potențial falsificat al medicamentelor introduse în Uniune, dar care nu sunt destinate introducerii pe piață.

*Articolul 151*

Disponibilitatea unei persoane calificate

(1) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că titularul autorizației de fabricație are la dispoziție în mod permanent și continuu serviciile cel puțin ale unei persoane calificate care își are reședința și își desfășoară activitatea în Uniune, în conformitate cu condițiile prevăzute la articolul 152, responsabilă în special de îndeplinirea sarcinilor menționate la articolul 153.

(2) Titularul unei autorizații de fabricație care este o persoană fizică și îndeplinește personal condițiile stabilite în anexa III își poate asuma responsabilitatea menționată la alineatul (1).

(3) În cazul în care autorizația de fabricație este acordată unui amplasament central specificat în cerere în temeiul articolului 144 alineatul (3), persoana calificată menționată la alineatul (1) este, de asemenea, responsabilă de îndeplinirea sarcinilor specificate la articolul 153 alineatul (4) în ceea ce privește amplasamentele descentralizate.

*Articolul 152*

Calificarea persoanei calificate

(1) Statele membre se asigură că persoana calificată menționată la articolul 151 îndeplinește condițiile de calificare prevăzute în anexa III.

(2) Titularul autorizației de fabricație și persoana calificată se asigură că experiența practică dobândită este adecvată tipurilor de produse care urmează să fie certificate.

(3) Autoritatea competentă a statului membru poate stabili proceduri administrative adecvate pentru a verifica dacă o persoană calificată menționată la alineatul (1) îndeplinește condițiile prevăzute în anexa III.

*Articolul 153*

Responsabilitățile persoanei calificate

(1) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că, fără a aduce atingere relației sale cu titularul autorizației de fabricație, persoana calificată menționată la articolul 151 este responsabilă, sub rezerva procedurilor menționate la articolul 154, de următoarele:

(a) în cazul medicamentelor fabricate în statele membre în cauză, să se asigure că fiecare lot de producție de medicamente a fost fabricat și verificat în conformitate cu legislația în vigoare în statul membru respectiv și în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață;

(b) în cazul medicamentelor importate din țări terțe, indiferent dacă au fost sau nu fabricate în Uniune, să se asigure că fiecare lot de producție a fost supus într-un stat membru unei analize calitative complete, unei analize cantitative vizând cel puțin toate substanțele active, precum și tuturor celorlalte teste și verificări necesare pentru asigurarea calității medicamentelor în conformitate cu cerințele autorizației de introducere pe piață.

În cazul medicamentelor destinate introducerii pe piața Uniunii, persoana calificată menționată la articolul 151 se asigură că elementele de siguranță menționate în anexa IV au fost aplicate pe ambalaj.

Loturile de medicamente care au fost supuse controalelor menționate la primul paragraf litera (b) într-un stat membru și sunt însoțite de rapoartele de control semnate de persoana calificată sunt exceptate de la aceste controale dacă sunt comercializate în alt stat membru.

(2) Pentru medicamentele importate dintr-o țară terță, în cazul în care au fost încheiate acorduri corespunzătoare între Uniune și țara exportatoare prin care să se asigure că producătorul aplică standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele stabilite de Uniune și că au fost efectuate în țara exportatoare controalele menționate la alineatul (1) primul paragraf litera (b), persoana calificată poate fi absolvită de responsabilitatea de a efectua aceste controale.

(3) În toate situațiile, în special în cazul în care medicamentele sunt livrate pentru vânzare, persoana calificată certifică într-un registru sau într-un format echivalent prevăzut în acest scop că fiecare lot de fabricație îndeplinește dispozițiile prezentului articol; registrul sau formatul echivalent menționat trebuie actualizat pe măsură ce se realizează operații și trebuie să rămână la dispoziția reprezentanților autorității competente a statului membru pe perioada specificată în dispozițiile statului membru în cauză, în orice caz pe o perioadă de cel puțin cinci ani.

(4) În sensul articolului 151 alineatul (3), în plus, persoana calificată:

(a) supraveghează dacă activitățile de fabricație sau de testare desfășurate în amplasamentele descentralizate respectă principiile bunelor practici de fabricație relevante menționate la articolul 160 și sunt conforme cu autorizația de introducere pe piață;

(b) furnizează o confirmare scrisă, astfel cum se menționează la articolul 144 alineatul (2) al doilea paragraf;

(c) notifică autorității competente a statului membru în care este stabilit amplasamentul descentralizat un inventar al modificărilor care au avut loc în ceea ce privește informațiile furnizate în formularul de înregistrare prezentat în conformitate cu articolul 148 alineatul (5).

Orice modificare care poate avea un impact asupra calității sau siguranței medicamentelor fabricate sau testate în amplasamentul descentralizat trebuie notificată imediat.

Comisia este împuternicită să adopte un act delegat în conformitate cu articolul 215 pentru a completa primul paragraf litera (c), specificând notificarea efectuată de persoana calificată.

*Articolul 154*

Codul de conduită profesională

(1) Statele membre se asigură că sarcinile persoanelor calificate menționate la articolul 151 sunt îndeplinite prin mijloace administrative corespunzătoare sau prin supunerea acestor persoane unui cod de conduită profesională.

(2) Statele membre pot prevedea suspendarea temporară a unei persoane calificate menționate la articolul 151 la inițierea procedurilor administrative sau disciplinare împotriva respectivei persoane calificate pentru neîndeplinirea atribuțiilor prevăzute la articolul 153.

*Articolul 155*

Certificat pentru exportul unui medicament

(1) La cererea producătorului, a exportatorului sau a autorităților competente dintr-o țară terță importatoare, statele membre certifică că un producător de medicamente deține o autorizație de fabricație. La emiterea acestor certificate, statele membre:

(a) respectă acordurile administrative în vigoare ale Organizației Mondiale a Sănătății;

(b) pentru medicamentele destinate exportului care sunt deja autorizate pe teritoriul lor, furnizează rezumatul caracteristicilor produsului, astfel cum este aprobat de acestea în conformitate cu articolul 43.

(2) În cazul în care producătorul nu deține o autorizație de introducere pe piață, acesta oferă autorităților competente responsabile cu emiterea certificatului menționat la alineatul (1) o declarație în care explică de ce nu este disponibilă o autorizație de introducere pe piață.

Secțiunea 2

Fabricarea, importul și distribuția de substanțe active

*Articolul 156*

Fabricarea substanțelor active

În sensul prezentei directive, fabricarea substanțelor active utilizate în procesul de fabricație a unui medicament include atât fabricarea sau importul total sau parțial al unei substanțe active, cât și diferitele procese de dozare, ambalare sau prezentare înainte de încorporarea acesteia într-un medicament, inclusiv reambalarea sau reetichetarea, cum ar fi cele efectuate de un distribuitor de substanțe active.

*Articolul 157*

Înregistrarea importatorilor, a producătorilor și a distribuitorilor de substanțe active

(1) Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active care sunt stabiliți în Uniune își înregistrează activitatea la autoritatea competentă a statului membru în care sunt stabiliți.

(2) Formularul de înregistrare, care trebuie transmis prin mijloace electronice, include cel puțin următoarele informații:

(a) numele sau denumirea întreprinderii și adresa permanentă;

(b) substanțele active care urmează să fie importate, fabricate sau distribuite;

(c) informații privind spațiile și echipamentele tehnice pentru activitatea acestora.

(3) Persoanele menționate la alineatul (1) transmit, prin mijloace electronice, formularul de înregistrare autorității competente a statului membru cu cel puțin 60 de zile înainte de data preconizată pentru începerea activității.

(4) Pe baza unei evaluări a riscurilor, autoritatea competentă a statului membru poate decide să efectueze o inspecție. În cazul în care autoritatea competentă a statului membru notifică solicitantului în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare că va avea loc o inspecție, solicitantul nu își începe activitatea înainte ca autoritatea competentă a statului membru să îl notifice că poate începe activitatea. În cazul în care, în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare, autoritatea competentă a statului membru nu a notificat solicitantul că va avea loc o inspecție, solicitantul poate începe activitatea.

(5) Anual, persoanele menționate la alineatul (1) comunică autorității competente a statului membru, prin mijloace electronice, un inventar al modificărilor care au avut loc în ceea ce privește informațiile furnizate în formularul de înregistrare. Orice modificare care ar putea avea un impact asupra calității sau a siguranței substanțelor active fabricate, importate sau distribuite trebuie să fie notificată imediat.

(6) Autoritatea competentă a statului membru introduce informațiile furnizate în conformitate cu alineatul (2) în baza de date a Uniunii menționată la articolul 188 alineatul (15).

*Articolul 158*

Condiții pentru importul de substanțe active

(1) Statele membre iau măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că fabricarea, importul și distribuția pe teritoriul lor a substanțelor active, inclusiv a substanțelor active destinate exportului, respectă principiile de bună practică de fabricație și de bune practici de distribuție pentru substanțele active specificate în actele delegate adoptate în conformitate cu articolul 160.

(2) Substanțele active se importă numai în cazul în care sunt îndeplinite următoarele condiții:

(a) substanțele active au fost fabricate în conformitate cu principiile de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele stabilite de Uniune în temeiul articolului 160 și

(b) substanțele active sunt însoțite de o confirmare scrisă emisă de autoritatea competentă din țara terță exportatoare, în care se precizează că:

(i) principiile de bună practică de fabricație aplicabile amplasamentului de producție care produce substanța activă exportată sunt cel puțin echivalente cu cele stabilite de Uniune în temeiul articolului 160;

(ii) amplasamentul de producție respectiv este supus unor controale periodice, stricte și transparente și măsurilor eficace de asigurare a respectării bunelor practici de fabricație, inclusiv unor inspecții repetate și neanunțate, astfel încât să se garanteze o protecție a sănătății publice cel puțin echivalentă cu cea din Uniune și

(iii) în cazul în care se descoperă cazuri de nerespectare, informațiile cu privire la aceste constatări sunt furnizate Uniunii fără o întârziere nejustificată de către țara terță exportatoare.

(3) Condițiile prevăzute la alineatul (2) litera (b) nu se aplică în cazul în care țara exportatoare este inclusă pe lista menționată la articolul 159 alineatul (2).

(4) Orice autoritate competentă a unui stat membru poate acorda o derogare de la condițiile prevăzute la alineatul (2) litera (b) pentru o perioadă care nu depășește valabilitatea certificatului de bună practică de fabricație emis în conformitate cu articolul 188 alineatul (13), în cazul în care un amplasament de producție a unei substanțe active destinate exportului a fost inspectat de autoritatea competentă a unui stat membru și s-a constatat că respectă principiile de bună practică de fabricație stabilite în temeiul articolului 160.

*Articolul 159*

Substanțe active importate din țări terțe

(1) La cererea unei țări terțe, Comisia evaluează dacă cadrul de reglementare al țării respective aplicabil substanțelor active exportate către Uniune și activitățile respective de control și de asigurare a respectării legislației asigură un grad de protecție a sănătății publice echivalent cu cel din Uniune.

Evaluarea ia forma unei examinări a documentației relevante transmise prin mijloace electronice și, cu excepția cazului în care există acorduri astfel cum se menționează la articolul 153 alineatul (2) care vizează acest domeniu de activitate, evaluarea respectivă include o examinare la fața locului a sistemului de reglementare al țării terțe în cauză și, dacă acest lucru este necesar, o inspectare supravegheată a unuia sau mai multora dintre amplasamentele de producție de substanțe active din țara terță.

(2) Pe baza evaluării menționate la alineatul (1), Comisia poate adopta acte de punere în aplicare pentru a include țara terță pe o listă și pentru a aplica cerințele prevăzute la al doilea paragraf. Actele de punere în aplicare respective sunt adoptate în conformitate cu procedura de examinare prevăzută la articolul 214 alineatul (2).

Atunci când evaluează țara terță în temeiul alineatului (1), Comisia ține seama de următoarele:

(a) normele țării respective pentru bunele practici de fabricație;

(b) regularitatea inspecțiilor de verificare a respectării bunelor practici de fabricație;

(c) eficiența aplicării bunelor practici de fabricație;

(d) regularitatea și rapiditatea informațiilor puse la dispoziție de țara terță privind producătorii neconformi de substanțe active.

(3) Comisia verifică periodic îndeplinirea condițiilor prevăzute la alineatul (1). Prima verificare are loc cel târziu la trei ani după înscrierea țării terțe respective pe lista menționată la alineatul (2).

(4) Pentru realizarea evaluării menționate la alineatul (1) și a verificării menționate la alineatul (3), Comisia cooperează cu agenția și cu autoritățile competente ale statelor membre.

Secțiunea 3

Principiile bunelor practici de fabricație și de distribuție

*Articolul 160*

Norme aplicabile medicamentelor și substanțelor active

Comisia ~~poate adopta acte de punere în aplicare~~***este împuternicită să adopte acte delegate*** în conformitate cu articolul ~~214 alineatul (2)~~***215*** pentru a completa prezenta directivă prin care să precizeze: **[AM 279]**

(a) principiile bunelor practici de fabricație și de distribuție pentru medicamente, completate, după caz, de măsuri specifice aplicabile în special formelor farmaceutice, medicamentelor sau activităților de fabricație, în conformitate cu principiile de fabricație corespunzătoare;

(b) principiile bunelor practici de fabricație și de distribuție pentru substanțele active.

***(ba) măsurile de reducere a impactului negativ asupra mediului cauzat de fabricarea medicamentelor.*** **[AM 280]**

Dacă este cazul, aceste principii sunt specificate în concordanță cu principiile de bune practici stabilite în temeiul oricărui alt cadru juridic al Uniunii.

*Articolul 161*

Norme aplicabile excipienților

Comisia este împuternicită să adopte, în conformitate cu articolul 215, acte delegate de completare a prezentei directive în ceea ce privește evaluarea formalizată a riscurilor în vederea stabilirii bunei practici de fabricație adecvate pentru excipienți menționate la articolul 147 alineatul (2). Această evaluare a riscurilor are în vedere cerințele din alte sisteme de calitate corespunzătoare, precum și sursa și utilizarea preconizată a excipienților și cazurile anterioare de deficiențe calitative.

Capitolul XII

Distribuția angro și vânzarea la distanță

Secțiunea 1

Distribuția angro a medicamentelor și intermedierea de medicamente

*Articolul 162*

Distribuția angro a medicamentelor

(1) Fără a aduce atingere articolului 5, statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că pe teritoriul lor sunt distribuite numai medicamente pentru care a fost acordată o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu dreptul Uniunii.

(2) În cazul distribuției angro, inclusiv al depozitării, medicamentele fac obiectul fie al unei autorizații centralizate de introducere pe piață, fie al unei autorizații naționale de introducere pe piață.

(3) Distribuitorii care intenționează să importe un medicament dintr-un alt stat membru notifică intenția lor de a importa respectivul medicament titularului autorizației de introducere pe piață și autorității competente a statului membru în care urmează să fie importat medicamentul.

(4) În cazul medicamentelor care fac obiectul unei autorizații naționale de introducere pe piață, notificarea menționată la alineatul (3) către autoritatea competentă a statului membru nu aduce atingere procedurilor suplimentare prevăzute în legislația statului membru respectiv și taxelor care trebuie plătite autorității competente a statului membru pentru examinarea notificării.

(5) În cazul medicamentelor care fac obiectul unei autorizații centralizate de introducere pe piață, distribuitorul transmite aceeași notificare menționată la alineatul (3) agenției, care va fi responsabilă cu verificarea respectării condițiilor prevăzute în dreptul Uniunii privind medicamentele și în autorizațiile de introducere pe piață. Pentru această verificare se achită o taxă agenției.

*Articolul 163*

Autorizație pentru distribuția angro a medicamentelor

(1) Autoritatea competentă a statului membru în cauză ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că distribuția angro a medicamentelor face obiectul unei autorizații de desfășurare a activității de distribuție angro de medicamente („autorizație de distribuție angro”). Autorizația de distribuție angro indică spațiile, ~~medicamentele~~***categoriile de medicamente*** și operațiunile de distribuție angro pentru care este valabilă. **[AM 281]**

(2) În cazul în care persoanele autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populație pot, în conformitate cu dreptul intern, să desfășoare și activități de distribuție angro, aceste persoane trebuie să facă obiectul autorizării prevăzute la alineatul (1).

(3) O autorizație de fabricație impusă în temeiul articolului 142 include o autorizație de distribuție angro a medicamentelor pe care le acoperă. O autorizație de distribuție angro nu scutește de obligația prevăzută la articolul 142 de a deține o autorizație de fabricație și de a respecta condițiile stabilite în acest sens, chiar și în cazul în care activitatea de fabricație sau de import este secundară.

(4) Autoritatea competentă a statului membru în cauză introduce informațiile referitoare la autorizațiile de distribuție angro în baza de date a Uniunii menționată la articolul 188 alineatul (15).

(5) Autoritatea competentă a statului membru care a acordat autorizația de distribuție angro pentru spațiile situate pe teritoriul său se asigură că se efectuează, cu o frecvență corespunzătoare, controalele persoanelor autorizate să desfășoare activități de distribuție angro de medicamente, precum și inspecțiile în spațiile acestora.

Autoritatea competentă a statului membru care a acordat autorizația de distribuție angro o suspendă sau o revocă dacă nu mai sunt îndeplinite condițiile de acordare prevăzute la articolul 162. În acest caz, statul membru informează fără o întârziere nejustificată celelalte state membre și Comisia cu privire la aceasta.

(6) În cazul în care o autoritate competentă a unui stat membru consideră că nu sunt îndeplinite condițiile de acordare a unei autorizații de distribuție angro prevăzute la articolul 162 în ceea ce privește o autorizație de distribuție angro acordată de autoritatea competentă a unui alt stat membru, aceasta informează fără o întârziere nejustificată Comisia și autoritatea competentă a celuilalt stat membru cu privire la aceasta. Autoritatea competentă a celuilalt stat membru ia măsurile pe care le consideră necesare și informează Comisia și autoritatea competentă a primului stat membru cu privire la măsurile respective și la motivele acestora.

*Articolul 164*

Cerințe pentru o autorizație de distribuție angro

(1) Pentru a obține o autorizație de distribuție angro, solicitanții depun o cerere prin mijloace electronice la autoritatea competentă a statului membru în cauză.

(2) Cererea menționată la alineatul (1) cuprinde următoarele informații:

(a) o confirmare și o dovadă a faptului că solicitanții au la dispoziție spații, instalații și echipamente corespunzătoare și adecvate pentru a asigura păstrarea și distribuția corespunzătoare a medicamentelor;

(b) o confirmare și o dovadă a faptului că solicitanții au la dispoziție personal instruit corespunzător, în special o persoană calificată desemnată ca responsabilă, care să îndeplinească condițiile prevăzute de legislația statului membru în cauză;

(c) un angajament să îndeplinească obligațiile care le revin în conformitate cu articolul 166.

*Articolul 165*

Acordarea unei autorizații de distribuție angro

(1) Reprezentanții oficiali ai autorității competente a statului membru în cauză efectuează o inspecție pentru a confirma exactitatea datelor furnizate în conformitate cu articolul 164.

În cazul în care exactitatea datelor este confirmată în conformitate cu primul paragraf și în termen de cel mult 90 de zile de la primirea cererii depuse în conformitate cu articolul 164, autoritatea competentă a statului membru acordă sau refuză o autorizație de distribuție angro.

(2) Autoritatea competentă a statului membru în cauză poate impune solicitantului să furnizeze, prin mijloace electronice, toate informațiile necesare privind datele pentru acordarea autorizației de distribuție angro. În acest caz, termenul prevăzut la alineatul (1) se suspendă până la furnizarea informațiilor suplimentare necesare.

(3) Autoritatea competentă a statului membru poate acorda o autorizație de distribuție angro sub rezerva anumitor condiții.

(4) Autorizația de distribuție angro se aplică numai spațiilor specificate în autorizație.

*Articolul 166*

Obligațiile titularului autorizației de distribuție angro

(1) Statele membre se asigură că titularii autorizațiilor de distribuție angro:

(a) au la dispoziție serviciile unui personal care să corespundă cerințelor legale existente în statul membru în ceea ce privește distribuția angro;

(b) permit în orice moment reprezentanților oficiali ai autorității competente a statului membru accesul în spațiile, la instalațiile și la echipamentele lor menționate la articolul 164 alineatul (2) litera (a);

(c) obțin, inclusiv prin tranzacții financiare, aprovizionarea cu medicamente numai de la persoane care dețin ele însele o autorizație de distribuție angro în Uniune sau o autorizație de fabricație menționată la articolul 163 alineatul (3);

(d) furnizează medicamente, inclusiv prin tranzacții financiare, numai către persoane care sunt ele însele titulare ale unei autorizații de distribuție angro sau care sunt autorizate sau îndreptățite să elibereze medicamente către populație;

(e) verifică dacă medicamentele primite nu sunt falsificate prin verificarea elementelor de siguranță de pe ambalajul exterior, în conformitate cu cerințele prevăzute în actele delegate adoptate în temeiul articolului 67 alineatul (2) al doilea paragraf;

(f) dispun de un plan de urgență care asigură punerea în aplicare eficace a oricărei retrageri de pe piață dispuse de autoritățile competente sau efectuate în cooperare cu producătorul sau cu titularul autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul în cauză;

(g) țin evidențe care conțin, pentru orice medicament primit, expediat sau intermediat, cel puțin următoarele informații:

(i) data primirii, a expedierii sau a intermedierii medicamentului;

(ii) denumirea medicamentului;

(iii) cantitatea de medicament primită, furnizată sau intermediată;

(iv) numele și adresa furnizorului medicamentului sau ale destinatarului, după caz;

(v) numărul lotului de medicamente, cel puțin pentru medicamentele care prezintă elementele de siguranță menționate la articolul 67;

(h) păstrează evidențele menționate la litera (g) la dispoziția autorităților competente ale statelor membre, în scopul inspecției, pentru o perioadă de cinci ani;

(i) respectă principiile bunelor practici de distribuție a medicamentelor prevăzute la articolul 160;

(j) mențin un sistem al calității care prevede responsabilitățile, procedurile și măsurile de gestionare a riscurilor legate de activitățile lor;

(k) informează imediat autoritatea competentă a statului membru și, după caz, titularul autorizației de introducere pe piață cu privire la medicamentele pe care le primesc sau care le sunt oferite și pe care le identifică sau suspectează că sunt falsificate;

(l) garantează în permanență aprovizionarea corespunzătoare și continuă cu o gamă adecvată de medicamente pentru a satisface cerințele unei anumite zone geografice și livrează cantitățile solicitate pentru întreaga zonă în cauză, într-un interval de timp rezonabil, care este definit în legislația națională;

(m) cooperează cu ***toate părțile interesate relevante, inclusiv*** titularii autorizațiilor de introducere pe piață și ~~cu~~ autoritățile competente ale statelor membre în ceea ce privește securitatea aprovizionării. **[AM 282]**

(2) În cazul în care medicamentul este obținut de la un alt distribuitor angro, titularii autorizației de distribuție angro care obțin produsul verifică respectarea principiilor bunelor practici de distribuție de către distribuitorul angro care furnizează medicamentul. Aceasta include verificarea dacă distribuitorul angro furnizor deține o autorizație de distribuție angro sau o autorizație de fabricație menționată la articolul 163 alineatul (3).

(3) În cazul în care medicamentul este obținut de la un producător sau importator, titularii autorizației de distribuție angro verifică dacă producătorul sau importatorul deține o autorizație de fabricație.

(4) În cazul în care medicamentul este obținut prin intermedierea de medicamente, titularii autorizațiilor de distribuție angro verifică dacă persoana care intermediază medicamentul îndeplinește cerințele prevăzute la articolul 171.

*Articolul 167*

Obligația de furnizare a medicamentelor

(1) Cu privire la furnizarea de medicamente farmaciștilor și persoanelor autorizate sau care au dreptul să elibereze medicamente publicului, statele membre nu impun titularului autorizației de distribuție angro acordate de un alt stat membru nici o obligație, în special obligații de serviciu public, mai strictă decât cele impuse persoanelor pe care le-au autorizat ele însele să desfășoare activități echivalente.

(2) Distribuitorii angro ai unui medicament introdus pe piață într-un stat membru asigură, în limita responsabilității lor, furnizarea corespunzătoare și continuă cu acest medicament a farmaciilor și a persoanelor autorizate să elibereze medicamente astfel încât nevoile pacienților din statul membru respectiv să fie satisfăcute.

(3) Normele de punere în aplicare a prezentului articol ar trebui, de asemenea, să fie justificate de rațiuni de protecție a sănătății publice și să fie proporționale cu obiectivul acestei protecții, în conformitate cu normele tratatului, în special cele privind libera circulație a mărfurilor și concurența.

*Articolul 168*

Documentația care însoțește medicamentele furnizate

(1) Pentru toate furnizările de medicamente către o persoană autorizată sau abilitată să elibereze medicamente către populație în statul membru în cauză, distribuitorul angro autorizat ~~trebuie să anexeze~~***furnizează*** un document***, eventual în format electronic,*** prin care să se poată indica următoarele: **[AM 283]**

(a) data furnizării;

(b) denumirea și forma farmaceutică ale medicamentului;

(c) cantitatea de medicament furnizată;

(d) numele și adresa furnizorului medicamentului și ale destinatarului;

(e) numărul lotului de medicamente, cel puțin pentru medicamentele care prezintă elementele de siguranță menționate la articolul 67.

(2) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că persoanele autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populație sunt capabile să furnizeze informațiile necesare pentru trasabilitatea căii de distribuției a fiecărui medicament.

*Articolul 169*

Cerințe naționale privind distribuția angro

Dispozițiile prezentului capitol nu împiedică aplicarea unor condiții mai restrictive stabilite de statele membre pentru distribuția angro pe teritoriul lor de:

(a) substanțe narcotice sau psihotrope;

(b) medicamente pe bază de sânge;

(c) medicamente imunologice și

(d) produse radiofarmaceutice.

*Articolul 170*

Distribuția angro către țări terțe

În cazul distribuției angro a medicamentelor către țări terțe nu se aplică articolul 162 și articolul 166 alineatul (1) litera (c).

Atunci când furnizează medicamente unor persoane din țări terțe, distribuitorii angro se asigură că medicamentele sunt furnizate doar unor persoane care sunt autorizate sau îndreptățite să primească medicamente pentru distribuție angro sau pentru eliberare către populație în conformitate cu dispozițiile legale și administrative aplicabile din țara terță în cauză.

Articolul 168 se aplică furnizării de medicamente către persoane din țări terțe autorizate sau îndreptățite să elibereze medicamente către populație.

*Articolul 171*

Intermedierea de medicamente

(1) Persoanele care intermediază medicamente se asigură că medicamentele intermediate fac obiectul unei autorizații de introducere pe piață valabile.

Persoanele care intermediază medicamente au o adresă permanentă și date de contact în Uniune, astfel încât să asigure identificarea exactă, localizarea, comunicarea și supravegherea activităților acestora de către autoritățile competente ale statelor membre.

Cerințele prevăzute la articolul 166 alineatul (1) literele (e)-(j) se aplică mutatis mutandis intermedierii de medicamente.

(2) Pot să intermedieze medicamente doar persoanele înregistrate pe lângă autoritatea competentă a statului membru în care își au adresa permanentă menționată la alineatul (1) al doilea paragraf. În vederea înregistrării, persoanele respective transmit autorității competente, prin mijloace electronice, cel puțin numele, denumirea întreprinderii și adresa lor permanentă. Acestea notifică fără întârziere autorității competente a statului membru, prin mijloace electronice, orice modificare a acestor informații.

Autoritatea competentă a statului membru introduce informațiile menționate la primul paragraf într-un registru care este disponibil publicului.

(3) Principiile menționate la articolul 160 includ dispoziții specifice privind intermedierea.

(4) Inspecțiile menționate la articolul 188 se realizează sub responsabilitatea statului membru în care este înregistrată persoana care intermediază medicamente.

În cazul în care o persoană care intermediază medicamente nu respectă cerințele prevăzute la prezentul articol, autoritatea competentă a statului membru poate decide să excludă persoana respectivă din registrul menționat la alineatul (2). În acest caz, autoritatea competentă a statului membru notifică acest lucru persoanei respective.

Secțiunea 2

Vânzarea la distanță către populație

*Articolul 172*

Cerințe generale pentru vânzarea la distanță

(1) Fără a aduce atingere legislației naționale care interzice oferirea spre vânzare la distanță către populație a medicamentelor care se eliberează pe bază de prescripție medicală prin intermediul serviciilor societății informaționale, statele membre se asigură că medicamentele sunt oferite spre vânzare la distanță către populație prin intermediul serviciilor definite în Directiva (UE) 2015/1535 a Parlamentului European și a Consiliului ([52]) referitoare la procedura de furnizare de informații în domeniul reglementărilor tehnice și al normelor privind serviciile societății informaționale, în următoarele condiții:

(a) persoana fizică sau juridică care oferă medicamentul este autorizată sau are dreptul să furnizeze medicamente către populație și la distanță, în conformitate cu legislația națională a statului membru în care este stabilită persoana în cauză ***și respectă, după caz, condițiile menționate la alineatul (2) al prezentului articol***; **[AM 284]**

(b) persoana menționată la litera (a) a notificat statului membru în care este stabilită persoana în cauză cel puțin următoarele informații:

   (i) numele sau denumirea comercială și adresa permanentă a punctului de lucru de unde sunt furnizate medicamentele respective;

   (ii) data începerii activității de oferire de medicamente spre vânzare la distanță către populație prin intermediul serviciilor societății informaționale;

([52]) Directiva (UE) 2015/1535 a Parlamentului European și a Consiliului din 9 septembrie 2015 referitoare la procedura de furnizare de informații în domeniul reglementărilor tehnice și al normelor privind serviciile societății informaționale (JO L 241, 17.9.2015, p. 1).

(iii) adresa site-ului utilizat în acest scop și toate informațiile relevante necesare pentru identificarea site-ului respectiv;

(iv) dacă este cazul, regimul prescripției în conformitate cu capitolul IV a pentru medicamentele oferite spre vânzare la distanță către populație prin intermediul serviciilor societății informaționale.

Dacă este cazul, informațiile în cauză se actualizează;

(c) medicamentele respectă legislația națională a statului membru de destinație în conformitate cu articolul 5 alineatul (1);

(d) fără a aduce atingere cerințelor de informare prevăzute în Directiva 2000/31/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([53]), site-ul care oferă medicamentele conține cel puțin:

(i) datele de contact ale autorității competente a statului membru sau ale autorității notificate în temeiul literei (b);

(ii) o un hyperlink la site-ul menționat la articolul 174 din statul membru de stabilire;

(iii) logoul comun menționat la articolul 173, afișat clar pe fiecare pagină a site-ului care are legătură cu oferta de vânzare de medicamente la distanță către populație. Logoul comun conține un hyperlink către înscrierea persoanei pe lista menționată la articolul 174 alineatul (1) litera (c).

(2) Statele membre pot impune condiții justificate de rațiuni de protecție a sănătății publice pentru furnizarea cu amănuntul pe teritoriul lor de medicamente pentru vânzarea la distanță către populație prin intermediul serviciilor societății informaționale.

(3) Fără a aduce atingere Directivei 2000/31/CE și cerințelor prevăzute în prezenta secțiune, statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că persoanele, altele decât cele menționate la alineatul (1), care oferă medicamente spre vânzare la distanță către populație prin intermediul serviciilor societății informaționale și care își desfășoară activitatea pe teritoriul lor fac obiectul unor sancțiuni eficace, proporționale și cu efect disuasiv.

*Articolul 173*

Cerințe privind logoul comun

(1) Se creează un logo comun care să poată fi recunoscut în întreaga Uniune și care să permită identificarea statului membru în care este stabilită persoana care oferă medicamente spre vânzare la distanță către populație. Logoul respectiv este afișat în mod clar pe site-ul care oferă medicamente pentru vânzare la distanță către populație, în conformitate cu articolul 172 alineatul (1) litera (d).

(2) Pentru a armoniza funcționarea logoului comun, Comisia adoptă acte de punere în aplicare în ceea ce privește:

(a) cerințele tehnice, electronice și criptografice pentru verificarea autenticității logoului comun;

(b) designul logoului comun.

Dacă este necesar, aceste acte de punere în aplicare se modifică pentru a se ține seama de progresele tehnice și științifice. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura menționată la articolul 214 alineatul (2).

*Articolul 174*

Informații privind furnizarea la distanță către populație

(1) Fiecare stat membru creează un site care oferă cel puțin:

(a) informații privind legislația națională aplicabilă oferirii de medicamente spre vânzare la distanță către populație prin intermediul serviciilor societății informaționale, inclusiv informații referitoare la faptul că s-ar putea să existe diferențe între statele membre în ceea ce privește clasificarea medicamentelor și condițiile de furnizare a acestora;

([53]) Directiva 2000/31/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 8 iunie 2000 privind anumite aspecte juridice ale serviciilor societății informaționale, în special ale comerțului electronic, pe piața internă (Directiva privind comerțul electronic) (JO L 178, 17.7.2000, p. 1).

(b) informații privind scopul logoului comun;

(c) lista persoanelor care oferă medicamente spre vânzare la distanță către populație prin intermediul serviciilor societății informaționale în conformitate cu articolul 172, precum și adresele site-urilor acestora;

(d) informații generale privind riscurile legate de medicamentele furnizate ilegal populației prin intermediul serviciilor societății informaționale.

Acest site conține un hyperlink către site-ul menționat la alineatul (2).

(2) Agenția creează un site care furnizează informațiile menționate la alineatul (1) primul paragraf literele (b) și (d), informații privind legislația Uniunii aplicabilă medicamentelor falsificate, precum și linkuri către site-urile statelor membre menționate la alineatul (1). Site-ul agenției menționează în mod explicit că site-urile statelor membre conțin informații privind persoanele autorizate sau abilitate să furnizeze medicamente prin vânzări la distanță în statul membru în cauză.

(3) În cooperare cu autoritățile competente, Comisia desfășoară sau promovează campanii de informare destinate publicului larg cu privire la pericolele prezentate de medicamentele falsificate. Aceste campanii sensibilizează consumatorii cu privire la riscurile legate de medicamentele furnizate ilegal prin vânzări la distanță, precum și cu privire la funcționarea logoului comun și a site-urilor menționate la alineatele (1) și (2).

Capitolul XIII

Publicitatea

*Articolul 175*

Definiția publicității pentru medicamente

(1) În sensul prezentului capitol, „publicitatea pentru medicamente” include orice formă de informare la domiciliu, prin contact direct, activități de prospectare sau de stimulare destinate să promoveze prescrierea, eliberarea, vânzarea sau consumul de medicamente.

Publicitatea pentru medicamente include în special:

(a) publicitatea pentru medicamente destinată publicului larg;

(b) publicitatea pentru medicamente destinată persoanelor calificate să le prescrie, să le administreze sau să le elibereze;

(c) vizite ale reprezentanților de vânzări medicali la persoanele calificate să prescrie medicamente;

(d) furnizarea de mostre de medicamente;

(e) acordarea de stimulente pentru prescrierea sau eliberarea de medicamente prin acordarea, oferirea sau promiterea unor avantaje sau bonificații, în bani sau în natură~~, cu excepția cazului în care acestea au o valoare simbolică~~; **[AM 285]**

(f) sponsorizarea reuniunilor promoționale la care iau parte persoane calificate să prescrie sau să elibereze medicamente;

(g) sponsorizarea manifestărilor științifice la care participă persoane calificate să prescrie sau să elibereze medicamente, în special decontarea cheltuielilor de deplasare și de cazare ocazionate de acestea;

(h) publicitatea pentru medicamente, care nu se referă la medicamente specifice.

(2) Dispozițiile prezentului capitol nu reglementează următoarele:

(a) etichetarea și prospectele însoțitoare, care fac obiectul dispozițiilor capitolului VI;

(b) corespondența, eventual însoțită de materiale de natură nepublicitară, necesară pentru a răspunde la o întrebare specifică privind un anumit medicament;

(c) anunțurile cu caracter informativ, faptic și materialele de referință cu privire la, de exemplu, schimbări ale ambalajului, atenționări privind reacțiile adverse în cadrul precauțiilor generale de administrare a medicamentelor, cataloage comerciale și liste de prețuri, cu condiția să nu includă afirmații publicitare cu privire la medicament;

(d) informații referitoare la sănătatea umană sau boli umane, cu condiția să nu existe nici o referire, nici măcar indirectă, la medicamente.

*Articolul 176*

Dispoziții generale privind publicitatea pentru medicamente

(1) Statele membre interzic orice publicitate pentru un medicament pentru care nu a fost acordată o autorizație de introducere pe piață.

(2) Toate elementele care compun publicitatea unui medicament trebuie să fie conforme cu informațiile enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului.

(3) Publicitatea pentru un medicament:

(a) încurajează utilizarea rațională a medicamentului, prin prezentarea obiectivă a acestuia și fără a-i exagera calitățile terapeutice;

(b) este exactă, verificabilă și nu induce în eroare~~.~~***;***

***(ba) nu duce la o utilizare excesivă sau abuzivă a medicamentului.*** **[AM 286]**

(4) Orice formă de publicitate care vizează evidențierea negativă a unui alt medicament este interzisă. Publicitatea care sugerează că un medicament este mai sigur sau mai eficace decât un alt medicament este, de asemenea, interzisă, cu excepția cazului în care este demonstrată și susținută de rezumatul caracteristicilor produsului ***pentru indicațiile și populația de pacienți pertinente***. **[AM 287]**

*Articolul 177*

Restricții privind publicitatea pentru medicamente

(1) Statele membre interzic publicitatea destinată publicului larg având ca obiect medicamente care:

(a) sunt disponibile numai pe bază de prescripție medicală, în conformitate cu capitolul IV;

(b) conțin substanțe clasificate drept psihotrope sau narcotice în sensul convențiilor internaționale~~.~~***;***

***(ba) sunt antibiotice sau antimicrobiene pentru care există un risc identificat de rezistență la antimicrobiene, astfel cum se menționează la articolul 51 alineatul (1a).*** **[AM 288]**

(2) Medicamentele pot face obiectul publicității destinate publicului larg în cazul în care, prin compoziția și obiectivul lor, sunt destinate și concepute a fi utilizate fără intervenția unui ~~medic~~***profesionist din domeniul sănătății*** în ceea ce privește diagnosticul, prescrierea sau urmărirea tratamentului, la nevoie cu recomandarea farmacistului. **[AM 289]**

(3) Statele membre pot interzice pe teritoriul lor publicitatea destinată publicului larg privind medicamentele al căror cost poate fi compensat.

(4) Interdicția prevăzută la alineatul (1) nu se aplică campaniilor de vaccinare ~~efectuate de către societățile din domeniu și~~ aprobate de autoritățile competente ale statelor membre. **[AM 290]**

(5) Interdicția prevăzută la alineatul (1) se aplică fără să aducă atingere articolului 21 din Directiva 2010/13/UE.

(6) Statele membre interzic distribuția directă de medicamente către public de către societățile din domeniu în scopuri promoționale.

*Articolul 178*

Publicitatea destinată publicului larg

(1) Fără a aduce atingere articolului 177, orice publicitate pentru un medicament destinată publicului larg:

(a) este concepută astfel încât să reiasă clar caracterul publicitar al mesajului și produsul să fie identificat în mod clar ca medicament;

(b) include cel puțin următoarele informații:

(i) denumirea medicamentului, precum și denumirea comună, în cazul în care medicamentul conține o singură substanță activă;

(ii) informațiile necesare pentru utilizarea ***și eliminarea*** corectă a medicamentului; **[AM 291]**

(iii) o invitație explicită și lizibilă de a citi cu atenție instrucțiunile din ~~prospectul însoțitor~~***prospect*** sau de pe ambalajul exterior, după caz***, și de a consulta un medic sau un farmacist pentru informații suplimentare***. **[AM 292]**

(2) Statele membre pot decide că publicitatea destinată publicului larg cu privire la un medicament poate include, fără să aducă atingere dispozițiilor alineatului (1), numai denumirea medicamentului sau substanțele sale active sau marca comercială a medicamentului, în cazul în care scopul urmărit este exclusiv acela de a-l ține în atenția publicului.

***(2a) Comisia adoptă acte delegate în conformitate cu articolul 215 pentru a completa prezenta directivă prin specificarea cerințelor în ceea ce privește publicitatea directă și indirectă pentru medicamente prin intermediul rețelelor de socializare și al altor rețele media și prin plasarea de produse de către celebrități și influențatori.*** **[AM 293]**

*Articolul 179*

Restricții privind publicitatea destinată publicului larg

(1) Publicitatea pentru un medicament destinată publicului larg nu conține nici un material care:

(a) dă impresia că nu este necesară o consultație medicală sau o intervenție chirurgicală, în special prin oferirea unor sugestii de diagnostic sau de tratament prin corespondență;

(b) sugerează că efectele administrării medicamentului sunt garantate, nu sunt însoțite de reacții adverse sau sunt mai bune decât cele ale altui tratament sau medicament sau sunt echivalente cu acestea;

(c) sugerează că starea de sănătate a utilizatorului poate fi îmbunătățită prin administrarea medicamentului;

(d) sugerează că starea de sănătate a utilizatorului ar putea fi afectată în cazul în care nu se administrează medicamentul;

(e) este destinat în exclusivitate sau în principal copiilor;

(f) face referire la o recomandare a oamenilor de știință, a profesioniștilor din domeniul sănătății sau a unor persoane care nu intră în categoriile anterioare dar care, datorită celebrității lor, ar putea încuraja consumul de medicamente;

(g) sugerează că medicamentul este un produs alimentar, un produs cosmetic sau un alt bun de larg consum;

(h) sugerează că siguranța sau eficacitatea medicamentului se datorează faptului că este natural ***sau nechimic***; **[AM 294]**

(i) ar putea, printr-o descriere sau o reprezentare detaliată a unei anamneze, să conducă la un autodiagnostic eronat;

(j) face afirmații privind vindecarea, în termeni necorespunzători, alarmanți sau înșelători;

(k) utilizează, într-un mod inadecvat, alarmant sau înșelător, reprezentări vizuale care prezintă modificările organismului uman provocate de boli sau leziuni, sau acțiunea unui medicament asupra organismului uman sau unor părți ale acestuia.

(2) Interdicția prevăzută la alineatul (1) litera (d) nu se aplică campaniilor de vaccinare menționate la articolul 177 alineatul (4).

*Articolul 180*

Publicitatea adresată persoanelor calificate să prescrie, să administreze sau să elibereze medicamente

(1) Orice formă de publicitate pentru un medicament destinată persoanelor calificate să prescrie, să administreze sau să elibereze aceste produse include:

(a) informații esențiale compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului;

(b) regimul prescripției medicamentului din punctul de vedere al modului de eliberare.

De asemenea, statele membre pot să impună ca această formă de publicitate să includă prețul de vânzare sau prețul orientativ al diferitelor forme de prezentare, precum și condițiile de compensare de către organismele de asigurări sociale.

(2) Statele membre pot decide că publicitatea cu privire la un medicament destinată persoanelor care au competența să prescrie, să administreze sau să furnizeze astfel de produse poate include, fără să aducă atingere dispozițiilor alineatului (1), numai denumirea medicamentului sau denumirea sa comună internațională, în cazul în care aceasta există, sau marca comercială a medicamentului, în cazul în care scopul urmărit este exclusiv acela de a-l ține în atenția publicului.

*Articolul 181*

Documente justificative pentru publicitatea adresată persoanelor calificate să prescrie, să administreze sau să elibereze medicamente

(1) Orice documentație referitoare la un medicament care este prezentată în cadrul unei promovări a medicamentului respectiv destinată persoanelor calificate să îl prescrie, să îl administreze sau să îl elibereze include cel puțin informațiile enumerate la articolul 180 alineatul (1) și precizează data la care documentația a fost redactată sau revizuită ultima oară.

(2) Toate informațiile cuprinse în documentația menționată la alineatul (1) sunt exacte, actualizate, verificabile și suficient de complete pentru a permite destinatarului să își formeze propria părere cu privire la calitatea terapeutică a medicamentului în cauză.

(3) Citatele, precum și tabelele și alte materiale ilustrative preluate din publicații medicale sau din alte lucrări științifice, în scopul de a fi utilizate în documentația menționată la alineatul (1), sunt reproduse cu fidelitate și cu indicarea exactă a sursei.

*Articolul 182*

Obligații referitoare la reprezentanții de vânzări medicali

(1) Reprezentanții de vânzări medicali beneficiază de formare adecvată din partea întreprinderii care îi angajează și dețin suficiente cunoștințe științifice pentru a putea oferi informații precise și cât mai complete cu privire la medicamentele pe care le promovează. Informațiile furnizate de reprezentanții de vânzări medicali sunt în conformitate cu articolul 176.

(2) În cursul fiecărei vizite, reprezentanții de vânzări medicali trebuie să furnizeze persoanelor vizitate sau să le pună la dispoziție rezumatele caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament pe care îl prezintă, împreună cu, în cazul în care legislația statului membru permite acest lucru, informații privind prețul și condițiile de compensare menționate la articolul 180 alineatul (1) al doilea paragraf.

(3) Reprezentanții de vânzări medicali prezintă serviciului științific menționat la articolul 187 alineatul (1) informații cu privire la utilizarea medicamentelor pe care le promovează, cu referire în special la orice reacții adverse raportate acestora de persoanele pe care le vizitează.

*Articolul 183*

Promovarea medicamentelor

(1) În cazul în care medicamentele sunt promovate unor persoane calificate să le prescrie sau să le elibereze, persoanelor în cauză nu li se pot furniza, oferi sau promite cadouri, avantaje pecuniare sau beneficii în natură~~, cu excepția cazului în care acestea au o valoare simbolică și sunt relevante pentru practica medicală sau farmaceutică~~. **[AM 295]**

(2) Ospitalitatea oferită la evenimentele de promovare a medicamentelor este întotdeauna limitată strict la obiectivul principal și nu trebuie extinsă la alte persoane în afara persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze medicamente.

(3) Persoanele calificate să prescrie sau să elibereze medicamente nu solicită și nu acceptă nici un stimulent interzis în temeiul alineatului (1) sau contrar alineatului (2).

(4) Măsurile în vigoare sau practicile comerciale din statele membre referitoare la prețuri, adaosuri și reduceri nu sunt afectate de normele prevăzute la alineatele (1), (2) și (3).

*Articolul 184*

Ospitalitatea la evenimente științifice

Dispozițiile articolului 183 alineatul (1) nu împiedică manifestarea ospitalității, în mod direct sau indirect, la evenimente cu caracter exclusiv profesional sau științific. Această ospitalitate este întotdeauna limitată strict la obiectivul științific principal al evenimentului. Aceasta nu trebuie extinsă la alte persoane decât persoanele calificate să prescrie sau să elibereze medicamente.

*Articolul 185*

Furnizarea de mostre de medicamente

(1) Pot fi distribuite, în mod excepțional, mostre gratuite de medicamente numai persoanelor calificate să le prescrie și în următoarele condiții:

(a) numărul de mostre distribuite anual pentru fiecare medicament care se eliberează pe bază de prescripție să fie limitat;

(b) orice furnizare de mostre să se efectueze ca răspuns la o cerere scrisă, semnată și datată, din partea persoanei calificate să prescrie sau să elibereze medicamente;

(c) persoanele calificate să furnizeze mostre să mențină un sistem adecvat de control și responsabilitate;

(d) fiecare mostră să nu depășească cea mai mică formă de prezentare de pe piață;

(e) fiecare mostră să aibă inscripționată mențiunea „mostră medicală gratuită – nu este destinată vânzării" sau alte cuvinte care să aibă același înțeles;

(f) fiecare mostră să fie însoțită de o copie a rezumatului caracteristicilor produsului;

(g) să nu poată fi furnizate mostre de medicamente care conțin substanțe clasificate drept psihotrope sau narcotice în sensul convențiilor internaționale. **[AM 296]**

(2) În mod excepțional, pot fi furnizate mostre gratuite de medicamente care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală și persoanelor calificate să le elibereze, sub rezerva condițiilor prevăzute la alineatul (1).

(3) Statele membre pot, de asemenea, să introducă restricții suplimentare privind distribuția de mostre de anumite medicamente.

*Articolul 186*

Punerea în aplicare a dispozițiilor privind publicitatea de către statele membre

(1) Statele membre se asigură că există metode adecvate și eficiente de monitorizare a publicității pentru medicamente. ***Cel puțin în ceea ce privește publicitățile adresate publicului larg,*** aceste metode~~, care se pot stabili pe baza unui~~ ***se bazează pe un*** sistem de control prealabil, ***și*** includ în orice caz dispoziții legale care să prevadă că persoanele sau organizațiile care, în conformitate cu dreptul intern, au un interes legitim în interzicerea oricărei forme de publicitate care nu este conformă cu prezentul capitol, pot intenta acțiuni în justiție împotriva acestor forme de publicitate sau le pot aduce la cunoștința autorității competente a statului membru să decidă cu privire la astfel de reclamații sau să inițieze proceduri judiciare corespunzătoare. **[AM 297]**

(2) În conformitate cu dispozițiile legale menționate la alineatul (1), statele membre conferă instanțelor judecătorești sau autorităților competente ale statelor membre competențe care să le permită, în cazurile în care consideră că aceste măsuri sunt necesare, ținând seama de toate interesele implicate, în special interesul public:

(a) să dispună încetarea sau să inițieze acțiuni în justiție corespunzătoare pentru un ordin de încetare a publicității înșelătoare sau

(b) în cazul în care publicitatea înșelătoare nu a fost încă publicată, dar publicarea este iminentă, să dispună interzicerea acesteia sau să inițieze acțiuni în justiție corespunzătoare pentru a obține un ordin de interzicere a acestei publicări.

Statele membre conferă instanțelor judecătorești sau autorităților competente ale statelor membre competențele menționate la primul paragraf literele (a) și (b), chiar și fără dovada pierderii sau a prejudiciului efectiv(e) sau a intenției sau neglijenței persoanei care face reclamă.

(3) Statele membre prevăd luarea măsurilor menționate la alineatul (2) în cadrul unei proceduri accelerate, cu efect provizoriu sau definitiv.

Rămâne la latitudinea fiecărui stat membru să decidă pe care dintre cele două opțiuni stabilite în primul paragraf să o aleagă.

(4) În vederea eliminării efectelor persistente ale publicității înșelătoare a cărei încetare a fost dispusă printr-o decizie definitivă, statele membre pot conferi instanțelor judecătorești sau autorităților competente ale statelor membre competențe care să le permită:

(a) să solicite publicarea respectivei hotărâri în întregime sau parțial și într-o formă pe care acestea o consideră adecvată;

(b) să solicite suplimentar publicarea unei declarații de corectare.

***(4a) Statul membru înființează și menține un registru național de transparență al transferurilor de valoare în ceea ce privește activitățile de publicitate menționate la articolele 175, 177, 180 și 182 la 185, care vizează persoanele calificate să prescrie medicamente. Comisia publică pe site-ul său internet o listă care face trimitere la toate registrele naționale.*** **[AM 298]**

***(4b) Registrele naționale menționate la alineatul (4a) din prezentul articol includ cel puțin următoarele informații:***

***(a) numele titularului autorizației de introducere pe piață;***

***(b) numele unei persoane calificate să prescrie medicamente;***

***(c) medicamentul în cauză;***

***(d) tipul de activitate publicitară, menționată la articolul 175 alineatul (1) al doilea paragraf literele (b)-(g) și la articolul 184;***

***(e) valoarea monetară.*** **[AM 299]**

***(4c) Titularii de autorizații de introducere pe piață utilizează registrul național de transparență menționat la alineatul (4a) pentru a transmite informațiile menționate la alineatul (4b) în legătură cu fiecare persoană calificată să prescrie medicamente în statul membru în care are loc o astfel de activitate.*** **[AM 300]**

(5) Dispozițiile alineatelor (1)-~~(4)~~***(4c)*** nu exclud controlul voluntar al publicității pentru medicamente realizat de organismele de autoreglementare ~~și recurgerea la aceste organisme, în cazul în care este posibilă inițierea unor proceduri în fața acestor organisme pe lângă procedurile judiciare sau administrative menționate la alineatul (1)~~. **[AM 301]**

*Articolul 187*

Punerea în aplicare a dispozițiilor privind publicitatea de către titularul autorizației de introducere pe piață

(1) Titularii autorizației de introducere pe piață stabilesc, în cadrul întreprinderii lor sau în cadrul entităților non-profit, un serviciu științific însărcinat cu informațiile privind medicamentele pe care le introduc pe piață.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață:

(a) păstrează la dispoziția autorităților competente ale statelor membre sau a organismelor responsabile de monitorizarea publicității pentru medicamente sau le transmite acestora câte o mostră din toate formele de publicitate care provin de la întreprinderea sa sau de la entitățile non-profit, împreună cu o declarație care să indice persoanele cărora le sunt destinate, metoda de difuzare și data primei difuzări;

(b) se asigură că publicitatea pentru medicamente efectuată de întreprinderea sa sau de entitățile non-profit respectă cerințele prezentului capitol;

(c) verifică dacă reprezentanții de vânzări medicali angajați de întreprinderea sa sau de entitățile non-profit au beneficiat de formare adecvată și dacă își îndeplinesc obligațiile care le sunt impuse de articolul 182 alineatele (2) și (3);

(d) furnizează autorităților competente ale statelor membre sau organismelor responsabile de monitorizarea publicității pentru medicamente informațiile și asistența de care au nevoie pentru îndeplinirea responsabilităților lor;

***(da) raportează activitățile în registrele naționale, astfel cum se prevede la articolul 186 alineatul (4c);*** **[AM 302]**

(e) se asigură de respectarea imediată și integrală a deciziilor luate de autoritățile competente ale statelor membre sau de organismele responsabile de monitorizarea publicității pentru medicamente.

(3) Statele membre nu interzic activitățile de copromovare a medicamentului de către titularii autorizației de introducere pe piață și de către una sau mai multe întreprinderi desemnate de acesta.

## Capitolul XIV

## Supraveghere și controale

### Secțiunea 1

### Supravegherea

#### *Articolul 188*

#### Sistemul de supraveghere și inspecție

(1) Autoritatea competentă a statului membru în cauză, în cooperare cu agenția și, după caz, cu alte state membre, asigură respectarea normelor prezentei directive, și anume a principiilor bunei practici de fabricație și a bunelor practici de distribuție menționate la articolele 160 și 161.

În sensul primului paragraf, autoritatea competentă a statului membru dispune de un sistem de supraveghere care include următoarele măsuri:

(a) inspecții anunțate și, dacă este cazul, inspecții la fața locului neanunțate;

(b) inspecții la distanță, atunci când acest lucru este justificat;

(c) măsuri de control al conformității;

(d) monitorizarea eficace a măsurilor menționate la literele (a), (b) și (c).

(2) Autoritățile competente ale statului membru în cauză și agenția fac schimb de informații cu privire la inspecțiile menționate la alineatul (1) al doilea paragraf literele (a) și (b) care sunt planificate sau au fost efectuate și cooperează în coordonarea acestor inspecții.

(3) Autoritatea competentă a statului membru se asigură că măsurile menționate la alineatul (1) al doilea paragraf sunt puse în aplicare de reprezentanții oficiali ai autorității competente a statului membru:

(a) cu o frecvență corespunzătoare, în funcție de risc, la sediul sau cu privire la activitățile producătorilor de medicamente, situate în Uniune sau în țări terțe, inclusiv, după caz, în amplasamentul (amplasamentele) central(e) sau descentralizat(e), precum și la sediile sau activitățile distribuitorilor angro de medicamente situate în Uniune;

(b) cu o frecvență corespunzătoare, în funcție de risc, la sediul sau cu privire la activitățile producătorilor de substanțe active situate în Uniune sau în țări terțe și la sediile sau la activitățile importatorilor sau distribuitorilor de substanțe active situate în Uniune.

(4) Pentru a stabili frecvența adecvată în funcție de risc menționată la alineatul (3) litera (b), autoritatea competentă a statului membru:

(a) se poate baza pe rapoarte de inspecție din partea autorităților de reglementare de încredere din afara Uniunii;

(b) poate lua în considerare dacă producătorul substanței active se află într-o țară terță inclusă pe lista menționată la articolul 159 alineatul (2).

(5) În cazul în care autoritatea competentă a statului membru consideră că este necesar, în special în cazul în care există motive de a suspecta nerespectarea normelor prezentei directive, inclusiv a principiilor de bună practică de fabricație și de bune practici de distribuție menționate la articolele 160 și 161, ***sau pe baza unei evaluări de risc,*** aceasta poate dispune ca reprezentanții săi oficiali să pună în aplicare măsurile menționate la alineatul (1) al doilea paragraf la sediile sau la activitățile: **[AM 303]**

(a) producătorilor sau importatorilor de medicamente care solicită o autorizație de import de fabricație sau distribuitorii angro care solicită o autorizație de distribuție angro;

(b) producătorilor de substanțe active care solicită înregistrarea sau amplasamentelor de producție care solicită înregistrarea ca amplasamente descentralizate;

(c) titularilor autorizației de introducere pe piață;

(d) distribuitorilor de medicamente sau ***producătorilor ori distribuitorilor de*** substanțe active situați în țări terțe; **[AM 304]**

(e) producătorilor de excipienți, excipienți funcționali, materii prime sau produse intermediare situați pe teritoriul său sau într-o țară terță;

(f) importatorilor de excipienți, excipienți funcționali, materii prime sau produse intermediare situați pe teritoriul său;

(g) persoanelor care intermediază medicamente situate pe teritoriul său.

***(5a) Agenția elaborează îndrumări privind utilizarea bazei de date a Uniunii.*** **[AM 305]**

(6) Măsurile menționate la alineatul (1) al doilea paragraf pot fi realizate, de asemenea, la cererea unei autorități competente a unui stat membru, a Comisiei sau a agenției din Uniune sau din țări terțe sau, după caz, solicitând unui laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau unui laborator desemnat în acest scop de statul membru să efectueze teste pe eșantioane.

(7) Fiecare stat membru se asigură că reprezentanții oficiali ai autorităților sale competente sunt împuterniciți și obligați să desfășoare una sau mai multe dintre următoarele activități:

(a) să inspecteze sediile comerciale sau de fabricație ale producătorilor de medicamente, de substanțe active sau de excipienți, precum și laboratoarele folosite de titularul autorizației de fabricație pentru a efectua verificările și controalele în temeiul articolului 8;

(b) să preleve eșantioane în timpul unei inspecții sau să solicite eșantioane în cadrul măsurilor menționate la alineatul (1) al doilea paragraf, inclusiv orice material de testare esențial sau reactiv necesar, în vederea efectuării de teste independente de către un laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau de către un laborator desemnat de un stat membru în acest scop;

(c) să inspecteze sediile, evidențele, documentele și dosarul standard al sistemului de farmacovigilență ale titularilor de autorizații de introducere pe piață sau ale oricărei întreprinderi angajate de titularul unei autorizații de introducere pe piață pentru desfășurarea activităților descrise în capitolul IX.

(8) Inspecțiile menționate la alineatul (1) al doilea paragraf literele (a) și (b) se efectuează în conformitate cu principiile menționate la articolul 190.

(9) După fiecare inspecție efectuată în conformitate cu alineatele (3) și (5), autoritatea competentă a statului membru în cauză emite un raport privind conformitatea activităților de fabricație inspectate cu bunele practici de fabricație și cu bunele practici de distribuție menționate la articolele 160 și 161, după caz.

(10) Autoritatea competentă a statului membru ai cărei reprezentanți oficiali efectuează inspecții în conformitate cu alineatele (3) și (5) comunică entității inspectate proiectul său de raport.

(11) Înainte de adoptarea raportului, autoritatea competentă a statului membru acordă entității inspectate posibilitatea de a prezenta observații.

(12) Fără a aduce atingere eventualelor acorduri încheiate între Uniune și țări terțe, un stat membru, Comisia sau agenția poate impune unui producător al unui medicament sau al unei substanțe active stabilit într-o țară terță să se supună unei inspecții prevăzute la prezentul articol.

(13) În termen de 90 de zile de la încheierea unei inspecții efectuate în conformitate cu alineatele (3) și (5), autoritatea competentă a statului membru în cauză eliberează entității inspectate un certificat de conformitate a bunelor practici de fabricație sau a bunelor practici de distribuție în cazul în care rezultatul inspecției arată că entitatea inspectată respectă principiile bunei practici de fabricație sau ale bunelor practici de distribuție menționate la articolele 160 și 161.

(14) În cazul în care rezultatul inspecției efectuate în conformitate cu alineatele (3), (4) și (5) arată că entitatea inspectată nu respectă principiile bunei practici de fabricație sau ale bunelor practici de distribuție menționate la articolele 160 și 161, autoritatea competentă a statului membru în cauză emite o declarație de neconformitate.

(15) Autoritatea competentă a statului membru introduce certificatele de bună practică de fabricație sau de bune practici de distribuție în baza de date relevantă a Uniunii gestionată de agenție în numele Uniunii. În temeiul articolului 157, autoritatea competentă a statelor membre introduce, de asemenea, în baza de date respectivă informații privind înregistrarea importatorilor, a producătorilor și a distribuitorilor de substanțe active și a amplasamentelor descentralizate care desfășoară activități de producție descentralizate, inclusiv linkul din baza de date respectivă către autorizația de fabricație a amplasamentului central.

(16) În cazul în care rezultatul inspecției efectuate în conformitate cu alineatul (5) arată că entitatea inspectată nu respectă cerințele legale sau principiile bunei practici de fabricație sau ale bunelor practici de distribuție menționate la articolele 160 și 161, informațiile se introduc în baza de date a Uniunii astfel cum se menționează la alineatul (15).

(17) În cazul în care rezultatul activității desfășurate în conformitate cu alineatul (7) litera (c) arată că titularul autorizației de introducere pe piață nu respectă sistemul de farmacovigilență descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilență și capitolul IX, autoritatea competentă a statului membru în cauză aduce deficiențele în atenția titularului autorizației de introducere pe piață și îi oferă acestuia posibilitatea de a prezenta observații.

În acest caz, statul membru în cauză informează celelalte state membre, agenția și Comisia în consecință.

Dacă este cazul, statul membru în cauză ia măsurile necesare pentru a se asigura că un titular al unei autorizații de introducere pe piață face obiectul unor sancțiuni eficace, proporționale și disuasive, astfel cum se prevede la articolul 206.

*Articolul 189*

Cooperarea în materie de inspecții

(1) La cererea uneia sau mai multor autorități competente, inspecțiile menționate la articolul 188 alineatele (3) și (5) pot fi efectuate de reprezentanți oficiali din mai multe state membre, împreună cu inspectorii agenției, în conformitate cu articolul 52 alineatul (2) litera (a) din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] („inspecția comună”).

Autoritatea competentă a statului membru care primește o cerere de inspecție comună depune toate eforturile rezonabile pentru a accepta cererea respectivă și coordonează și sprijină inspecția comună în cazurile în care:

(a) se demonstrează sau există motive întemeiate să se suspecteze că activitățile desfășurate pe teritoriul statului membru care primește cererea prezintă un risc pentru siguranță și calitate în statul membru al autorității competente care solicită inspecția comună;

(b) autoritățile competente ale statului membru care solicită inspecția comună au nevoie de expertiză tehnică de specialitate disponibilă în statul membru care primește cererea de inspecție comună;

(c) autoritatea competentă a statului membru care primește cererea este de acord că există alte motive întemeiate, cum ar fi formarea inspectorilor, schimbul de bune practici, pentru efectuarea unei inspecții comune.

(2) Autoritățile competente care participă la o inspecție comună încheie, înainte de inspecție, un acord care definește cel puțin următoarele:

(a) domeniul de aplicare și obiectivul inspecției comune;

(b) rolurile inspectorilor participanți în timpul și în urma inspecției, inclusiv desemnarea unei autorități care să conducă inspecția;

(c) competențele și responsabilitățile fiecărei autorități competente.

(3) Autoritățile competente care participă la inspecția comună se angajează, în acordul respectiv, să accepte în comun rezultatele inspecției.

(4) În cazul în care inspecția comună este efectuată într-unul dintre statele membre, autoritatea competentă care conduce inspecția comună se asigură că inspecția comună este efectuată în conformitate cu legislația națională a statului membru în care are loc inspecția comună.

(5) Statele membre pot institui programe de inspecții comune pentru a facilita inspecțiile comune de rutină. Statele membre pot derula astfel de programe în temeiul unui acord, astfel cum se menționează la alineatele (2) și (3).

(6) O autoritate competentă a unui stat membru poate solicita unei alte autorități competente să preia una dintre inspecțiile sale menționate la articolul 188 alineatele (3) și (5).

(7) Cealaltă autoritate competentă a statului membru comunică autorității competente solicitante dacă acceptă cererea de efectuare a inspecției în termen de 10 zile. În cazul în care acceptă, aceasta este responsabilă, în calitate de autoritate competentă, de efectuarea inspecțiilor în temeiul prezentei secțiuni.

(8) În sensul alineatului (6) și atunci când cererea este aprobată, autoritatea competentă solicitantă transmite, în timp util, autorității competente a statului membru care a acceptat cererea informațiile relevante necesare pentru efectuarea inspecției.

*Articolul 190*

Orientări privind inspecțiile

(1) Comisia poate adopta acte de punere în aplicare pentru a stabili principiile aplicabile:

(a) sistemului de supraveghere menționat la articolul 188 alineatul (1);

(b) inspecțiilor comune menționate la articolul 189 alineatul (1);

(c) schimbului de informații și cooperării în ceea ce privește coordonarea inspecțiilor în cadrul sistemului de supraveghere între statele membre și agenție și

(d) autorităților de reglementare de încredere din afara Uniunii.

Actele de punere în aplicare menționate la primul paragraf se adoptă în conformitate cu procedura de examinare menționată la articolul 214 alineatul (2).

(2) Statele membre, în cooperare cu agenția, stabilesc forma și conținutul autorizației de fabricație menționate la articolul 142 alineatul (1) și al autorizației de distribuție angro menționate la articolul 163 alineatul (1), al raportului menționat la articolul 188, al certificatelor de bună practică de fabricație și al certificatelor de bune practici de distribuție menționate la articolul 188 alineatul (13).

Secțiunea 2

Controale

*Articolul 191*

Controale privind medicamentele

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că titularul autorizației de introducere pe piață a unui medicament și, după caz, titularul autorizației de fabricație furnizează dovada controalelor efectuate asupra medicamentului și/sau ingredientelor, precum și dovada controalelor efectuate în stadii intermediare ale procesului de fabricație, în conformitate cu metodele prevăzute în anexa I.

*Articolul 192*

Prezentarea rapoartelor de control pentru medicamentele imunologice

În scopul punerii în aplicare a articolului 191, statele membre pot impune producătorilor de medicamente imunologice să prezinte unei autorități competente a statului membru copii ale tuturor rapoartelor de control semnate de persoana calificată în conformitate cu articolul 153.

*Articolul 193*

Controlul loturilor de medicamente specifice de către statele membre

(1) În cazul în care consideră că acest lucru este necesar în interesul sănătății publice, un stat membru poate impune titularului autorizației de introducere pe piață:

(a) a vaccinurilor vii;

(b) a medicamentelor imunologice utilizate în imunizarea primară a copiilor mici sau a altor grupe de risc;

(c) a medicamentelor imunologice utilizate în programele de imunizare care țin de sănătatea publică;

(d) a medicamentelor imunologice noi sau a medicamentelor imunologice fabricate utilizând tipuri noi sau modificate de tehnologie sau tehnologii noi pentru un anumit producător, în timpul unei perioade de tranziție specificate în mod normal în autorizația de introducere pe piață,

să prezinte, înainte de introducerea lor pe piață, mostre din fiecare lot de fabricație de medicament în vrac sau de medicament pentru a fi examinate de un laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau de un laborator desemnat în acest scop de un stat membru, cu excepția cazului în care autoritatea competentă a unui alt stat membru a examinat anterior lotul în cauză și a declarat că este în conformitate cu specificațiile aprobate. În acest caz, declarația de conformitate emisă de un alt stat membru este recunoscută în mod direct. Statele membre se asigură că orice astfel de examinare se finalizează în termen de 30 de zile de la primirea mostrelor.

(2) În cazul în care, în interesul sănătății publice, legile unui stat membru prevăd astfel, autoritățile competente ale statului membru pot impune titularului autorizației de introducere pe piață a medicamentelor pe bază de sânge uman sau plasmă umană să prezinte mostre din fiecare lot de fabricație de medicament în vrac sau de medicament pentru a fi testate de un laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau de un laborator desemnat în acest scop de un stat membru înainte de a fi puse în liberă circulație, cu excepția cazului în care autoritățile competente ale unui alt stat membru au examinat anterior lotul în cauză și au declarat că este în conformitate cu specificațiile aprobate. ***În acest caz, declarația de conformitate emisă de un alt stat membru este recunoscută.*** Statele membre se asigură că orice astfel de examinare se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea mostrelor. **[AM 306]**

*Articolul 194*

Procese de preparare a medicamentelor pe bază de ~~sânge uman sau de plasmă~~***substanțe de origine*** umană **[AM 307]**

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că procesele de fabricație și ~~de~~ purificare utilizate la prepararea medicamentelor pe bază de ~~sânge uman sau de plasmă~~***substanțe de origine*** umană sunt validate corespunzător, asigură constanța loturilor și garantează, în măsura***,*** în care stadiul tehnologic o permite, absența ~~unei contaminări virale specifice~~***riscurilor pertinente pentru sănătatea umană, inclusiv a contaminărilor***. **[AM 308]**

(2) În acest scop, producătorii notifică autoritățile competente ~~ale statelor~~***din statele*** membre cu privire la ~~metoda utilizată~~***metodele utilizate*** pentru a ~~reduce sau a elimina virusurile patogene susceptibile să fie transmise de medicamentele pe bază de sânge uman sau de plasmă~~***asigura calitatea și siguranța substanțelor de origine*** umană***, astfel cum sunt descrise în Regulamentul (UE) 2024/1938***. Autoritatea competentă a statului membru poate prezenta mostre din lotul de fabricație de medicament în vrac sau de medicament pentru a fi testate de către un laborator de stat sau un laborator desemnat în acest scop, fie în timpul examinării cererii, în conformitate cu articolul 29, fie după acordarea unei autorizații de introducere pe piață. **[AM 309]**

Capitolul XV

Restricții privind autorizațiile de introducere pe piață

*Articolul 195*

Suspendarea, revocarea sau modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață

(1) Autoritățile competente ale statelor membre sau, în cazul unei autorizații centralizate de introducere pe piață, Comisia suspendă, revocă sau modifică o autorizație de introducere pe piață în cazul în care se consideră că medicamentul este nociv sau că nu are eficacitate terapeutică sau că raportul beneficiu-risc nu este favorabil sau compoziția sa calitativă și cantitativă nu este cea declarată. Se consideră că eficacitatea terapeutică lipsește atunci când se concluzionează că medicamentul nu permite obținerea de rezultate terapeutice.

(2) Autoritățile competente ale statelor membre sau, în cazul unei autorizații centralizate de introducere pe piață, Comisia pot (poate) suspenda~~, revoca~~ sau modifica o autorizație de introducere pe piață în cazul în care a fost identificat un risc grav pentru mediu sau pentru sănătatea publică, care nu a fost abordat suficient de către titularul autorizației de introducere pe piață***, și în cazul în care riscurile nu pot fi atenuate prin acordarea condițiilor specificate la articolul 44 alineatul (1) primul paragraf litera (h), sau la articolul 87 alineatul (1) primul paragraf litera (c), în urma unei decizii de suspendare sau de modificare. Orice astfel de decizie ia în considerare beneficiile clinice ale medicamentului și nevoile pacienților, inclusiv tratamentele alternative disponibile.*** **[AM 310]**

(3) O autorizație de introducere pe piață poate fi suspendată, revocată sau modificată și în cazul în care informațiile prezentate în sprijinul cererii, după cum se prevede la articolul 6, la articolele 9-14 sau în anexele I-V, sunt incorecte sau nu au fost modificate în conformitate cu articolul 90, în cazul în care condițiile prevăzute la articolele 44, 45 și 87 nu au fost îndeplinite sau în cazul în care controalele prevăzute la articolul 191 nu au fost efectuate.

(4) Alineatul (2) se aplică și în cazurile în care fabricarea medicamentelor nu se realizează în conformitate cu informațiile furnizate în temeiul anexei I sau în cazul în care controalele nu respectă metodele de control descrise în temeiul anexei I.

(5) Autoritățile competente ale statului membru sau, în cazul unei autorizații centralizate de introducere pe piață, Comisia suspendă sau revocă autorizația de introducere pe piață pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele în cazul în care una dintre cerințele prevăzute la articolul 143 nu mai este îndeplinită.

*Articolul 196*

Interzicerea eliberării sau retragerea unui medicament de pe piață

(1) Fără a aduce atingere măsurilor prevăzute la articolul 195, autoritățile competente ale statelor membre și, în cazul unei autorizații centralizate de introducere pe piață, Comisia iau (ia) toate măsurile necesare pentru a se asigura că furnizarea medicamentului este interzisă și că medicamentul este retras de pe piață, în cazul în care se consideră că:

(a) medicamentul este nociv;

(b) efectul terapeutic al medicamentului lipsește;

(c) raportul beneficiu-risc nu este favorabil;

(d) medicamentul nu are compoziția calitativă și cantitativă declarată;

(e) controalele cu privire la medicament sau la ingrediente și controalele din faza intermediară a procesului de fabricație nu au fost efectuate sau în cazul în care nu a fost respectată altă cerință sau obligație legată de acordarea autorizației de fabricație sau

(f) un risc grav pentru mediu sau pentru sănătatea publică prin intermediul mediului a fost identificat și nu a fost abordat suficient de către titularul autorizației de introducere pe piață ***prin acordarea condițiilor specificate la articolul 44 alineatul (1) primul paragraf litera (h) sau la articolul 87 alineatul (1) primul paragraf litera (c); orice astfel de decizie ține seama, de asemenea, de beneficiile clinice ale medicamentului și de nevoile pacienților, inclusiv de tratamentele alternative disponibile***. **[AM 311]**

(2) Autoritatea competentă a statului membru sau, în cazul unei autorizații centralizate de introducere pe piață, Comisia poate limita interdicția de a furniza produsul sau retragerea acestuia de pe piață la loturile care fac obiectul litigiului.

(3) În cazul unui medicament a cărui eliberare a fost interzisă sau care a fost retras de pe piață în conformitate cu alineatele (1) și (2), autoritatea competentă a statului membru sau, în cazul unei autorizații centralizate de introducere pe piață, Comisia poate, în circumstanțe excepționale pe parcursul unei perioade de tranziție, să permită eliberarea medicamentului către pacienții care sunt deja tratați cu medicamentul respectiv.

*Articolul 197*

Medicamente suspectate a fi falsificate și medicamente cu deficiențe de calitate suspectate

(1) Statele membre utilizează un sistem care are ca scop să împiedice medicamentele care sunt suspectate că prezintă un pericol pentru sănătate să ajungă la pacient.

(2) Sistemul menționat la alineatul (1) cuprinde recepționarea și gestionarea notificărilor privind medicamentele suspectate a fi falsificate, precum și privind medicamentele cu deficiențe de calitate suspectate. Sistemul cuprinde, de asemenea, rechemările de medicamente de către titularii autorizațiilor de introducere pe piață sau retragerile de medicamente de pe piață dispuse de autoritățile competente ale statelor membre sau, în cazul unei autorizații centralizate de introducere pe piață, de către Comisie de la toți operatorii relevanți din lanțul de aprovizionare, atât în timpul, cât și în afara programului normal de lucru. Sistemul permite, de asemenea, dacă este necesar cu asistența profesioniștilor din domeniul sănătății, rechemări de medicamente de la pacienții care au primit astfel de produse.

(3) Dacă se suspectează că medicamentul în cauză prezintă un risc grav pentru sănătatea publică, autoritatea competentă a statului membru în care a fost identificat inițial produsul respectiv transmite fără o întârziere nejustificată o notificare de alertă rapidă tuturor statelor membre și tuturor operatorilor din lanțul de aprovizionare al statului membru în cauză. În cazul în care se suspectează că medicamentele respective au ajuns la pacienți, se fac de urgență anunțuri publice, în termen de 24 de ore, pentru rechemarea medicamentelor respective de la pacienți. Anunțurile respective conțin informații suficiente privind deficiența de calitate sau falsificarea suspectate și riscurile implicate.

*Articolul 198*

Suspendarea sau revocarea autorizațiilor de fabricație

În plus față de măsurile prevăzute la articolul 196, autoritatea competentă a statului membru poate suspenda fabricația sau importul de medicamente provenind din țări terțe ori poate suspenda sau revoca autorizația de fabricație pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele, în cazul în care nu sunt respectate articolele 144, 147, 153 și 191.

*Articolul 199*

Refuzul, suspendarea sau revocarea în limitele directivei

(1) O autorizație de introducere pe piață a unui medicament nu se poate refuza, suspenda sau revoca decât în temeiul motivelor stabilite în prezenta directivă.

(2) Deciziile de suspendare a fabricării sau a importului de medicamente provenind din țări terțe, de interzicere a eliberării sau de retragere de pe piață a unui medicament pot fi luate numai în temeiul motivelor stabilite la articolul 195 alineatul (5) și la articolul 196.

Capitolul XVI

Dispoziții generale

*Articolul 200*

Autoritățile competente ale statelor membre

(1) Statele membre desemnează autoritățile competente pentru îndeplinirea sarcinilor prevăzute de prezenta directivă.

(2) Statele membre se asigură că sunt disponibile resurse financiare adecvate pentru a asigura personalul și alte resurse necesare***, inclusiv o infrastructură digitală adecvată,*** pentru ca autoritățile competente să desfășoare activitățile prevăzute în prezenta directivă și în [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit]. **[AM 312]**

(3) Autoritățile competente ale statelor membre cooperează între ele, precum și cu agenția și cu Comisia în îndeplinirea sarcinilor care le revin în temeiul prezentei directive și al [Regulamentului (CE) nr. 726/2004 revizuit] pentru a asigura aplicarea corespunzătoare și asigurarea corespunzătoare a respectării legii. Autoritățile competente ale statelor membre își transmit reciproc toate informațiile necesare.

(4) Autoritatea competentă a statului membru poate prelucra date cu caracter personal privind sănătatea din alte surse decât studiile clinice***, inclusiv date reale,*** pentru a sprijini sarcinile acestora în materie de sănătate publică și, în special, evaluarea și monitorizarea medicamentelor, în scopul îmbunătățirii soliditații evaluării științifice sau al verificării afirmațiilor solicitantului sau ale titularului autorizației de introducere pe piață. **[AM 313]**

Prelucrarea datelor cu caracter personal în temeiul prezentei directive face obiectul Regulamentelor (UE) 2016/679 și (UE) 2018/1725, după caz.

*Articolul 201*

Cooperarea cu alte autorități

(1) În aplicarea prezentei directive, statele membre se asigură că, atunci când apar întrebări cu privire la statutul de reglementare al unui medicament, în ceea ce privește legătura acestora cu substanțe de origine umană, astfel cum se menționează în Regulamentul (UE) nr. [Regulamentul SoHO], autoritățile competente ale statelor membre consultă ***agenția și*** autoritățile relevante instituite în temeiul regulamentului respectiv. **[AM 314]**

(2) În aplicarea prezentei directive, statele membre adoptă măsurile necesare pentru a asigura cooperarea dintre autoritățile competente pentru medicamente și autoritățile vamale.

***(2a) În vederea îmbunătățirii siguranței în materie de reglementare și a cooperării intersectoriale, Comisia organizează, dacă este necesar, reuniuni comune între agenție și organismele consultative și de reglementare relevante instituite în temeiul altor acte legislative ale Uniunii pentru a evalua, în sensul prezentei directive, noile tendințe și întrebări privind statutul de reglementare al produselor și pentru a ajunge la un acord asupra unor principii comune privind statutul de reglementare. Rezumatele și concluziile acestor reuniuni comune sunt puse la dispoziția publicului, inclusiv avizele și concluziile fiecăruia dintre organismele respective.*** **[AM 315]**

*Articolul 202*

Schimbul de informații între statele membre cu privire la autorizațiile de fabricație sau de distribuție angro a medicamentelor

(1) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că autoritățile competente ale statelor membre în cauză își comunică reciproc informațiile necesare pentru a garanta respectarea cerințelor din autorizațiile prevăzute la articolele 142 și 163, din certificatele prevăzute la articolul 188 alineatul (13) sau din autorizațiile de introducere pe piață.

(2) În urma unei cereri motivate, statele membre transmit pe cale electronică raportul menționat la articolul 188 autorităților competente ale unui alt stat membru sau agenției.

(3) Concluziile la care s-a ajuns în conformitate cu articolul 188 alineatul (13) sau cu articolul 188 alineatul (14) sunt valabile în întreaga Uniune.

(4) Cu toate acestea, în cazuri excepționale, în cazul în care un stat membru nu poate, din rațiuni legate de sănătatea publică, să accepte concluziile inspecției prevăzute la articolul 188 alineatul (1), statul membru respectiv informează Comisia și agenția fără o întârziere nejustificată. Agenția informează statele membre în cauză.

(5) Atunci când Comisia este informată cu privire la aceste divergențe, aceasta poate, după consultarea statelor membre în cauză, să solicite inspectorului care a efectuat inspecția inițială să efectueze o nouă inspecție; inspectorul poate fi însoțit de alți doi inspectori din statele membre care nu sunt părți la dispută.

*Articolul 203*

Informații privind interzicerea eliberării sau alte acțiuni legate de o autorizație de introducere pe piață

(1) Fiecare stat membru ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că deciziile de acordare a autorizației de introducere pe piață, de refuzare sau revocare a unei autorizații de introducere pe piață, de anulare a unei decizii de refuzare sau de revocare a unei autorizații de introducere pe piață, de interzicere a eliberării sau de retragere a unui produs de pe piață, împreună cu motivele pe care se întemeiază aceste decizii, sunt aduse la cunoștința agenției fără o întârziere nejustificată.

(2) În plus față de notificarea efectuată în temeiul articolului 116 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], titularul autorizației de introducere pe piață declară, fără întârzieri nejustificate, dacă o astfel de acțiune notificată se bazează pe oricare dintre motivele prevăzute la articolul 195 sau la articolul 196 alineatul (1).

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață efectuează, de asemenea, notificarea în temeiul alineatului (2) în cazurile în care acțiunea este întreprinsă într-o țară terță și în cazul în care o astfel de acțiune se bazează pe oricare dintre motivele prevăzute la articolul 195 sau la articolul 196 alineatul (1).

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață notifică, de asemenea, agenția atunci când acțiunea menționată la alineatul (2) sau (3) se bazează pe oricare dintre motivele menționate la articolul 195 sau la articolul 196 alineatul (1).

(5) Agenția transmite notificările primite în conformitate cu alineatul (4) tuturor statelor membre fără o întârziere nejustificată.

(6) Statele membre se asigură că informațiile corespunzătoare privind acțiunile care sunt întreprinse în conformitate cu alineatele (1) și (2) și care pot afecta protecția sănătății publice în țări terțe sunt aduse la cunoștința Organizației Mondiale a Sănătății fără întârzieri nejustificate, iar o copie a acestor informații este transmisă agenției.

(7) În fiecare an, agenția pune la dispoziția publicului o listă a medicamentelor pentru care au fost refuzate, revocate sau suspendate în Uniune autorizații de introducere pe piață, a căror eliberare a fost interzisă sau care au fost retrase de pe piață, inclusiv motivele luării unor astfel de măsuri.

*Articolul 204*

Notificarea deciziilor referitoare la autorizațiile de introducere pe piață

(1) Fiecare decizie care este menționată de prezenta directivă și este luată de autoritatea competentă a unui stat membru prezintă în detaliu motivele pe care se întemeiază.

(2) O astfel de decizie este notificată părții în cauză, împreună cu informații privind căile de atac disponibile acesteia în conformitate cu legile în vigoare și termenul în care are dreptul să formuleze aceste căi de atac.

(3) Deciziile de acordare sau de revocare a unei autorizații de introducere pe piață se pun la dispoziția publicului.

*Articolul 205*

Autorizarea unui medicament din motive de sănătate publică

(1) În absența unei autorizații de introducere pe piață sau a unei cereri pendinte pentru un medicament autorizat într-un alt stat membru în conformitate cu capitolul III, un stat membru poate, din rațiuni justificate de sănătate publică, să autorizeze introducerea pe piață a medicamentului respectiv.

(2) În cazul în care un stat membru se prevalează de această posibilitate, acesta adoptă măsurile necesare pentru a se asigura că sunt respectate cerințele prezentei directive, în special cele menționate în capitolele IV, VI, IX, XIII și XIV și la articolul 206. Statele membre pot decide că articolul 74 alineatele (1)-(3) nu se aplică medicamentelor autorizate în temeiul alineatului (1).

(3) Înainte de a acorda o astfel de autorizație de introducere pe piață, un stat membru:

(a) notifică titularului autorizației de introducere pe piață, în statul membru în care medicamentul în cauză este autorizat, propunerea de acordare a unei autorizații de introducere pe piață în temeiul prezentului articol cu privire la medicamentul respectiv;

(b) poate solicita autorității competente din statul membru respectiv să-i furnizeze o copie a raportului de evaluare menționat la articolul 43 alineatul (5) și a autorizației de introducere pe piață valabilă pentru medicamentul menționat. Dacă i se solicită acest lucru, autoritatea competentă din statul membru respectiv furnizează, în termen de 30 de zile de la primirea solicitării, o copie a raportului de evaluare și a autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul în cauză.

(4) Comisia stabilește un registru de medicamente autorizate în conformitate cu alineatul (1), care este disponibil publicului. Statele membre anunță Comisia în cazul în care un medicament este autorizat sau încetează să mai fie autorizat, în conformitate cu alineatul (1), inclusiv numele sau denumirea întreprinderii și adresa permanentă a titularului autorizației de introducere pe piață. Comisia modifică registrul de medicamentelor în consecință și ia măsuri ca acest registru să poată fi consultat pe site-ul său.

*Articolul 206*

Sancțiuni

(1) Statele membre adoptă regimul sancțiunilor care se aplică în cazul nerespectării dispozițiilor naționale adoptate în temeiul prezentei directive și iau toate măsurile necesare pentru a asigura aplicarea acestora. Sancțiunile trebuie să fie eficace, proporționale și disuasive. Statele membre notifică normele respective Comisiei fără întârziere și îi comunică acesteia, fără întârziere, orice modificare ulterioară privind aceste norme.

Sancțiunile respective nu sunt mai mici decât cele aplicabile încălcărilor unor dispoziții naționale de natură și importanță similară.

***(1a) Atunci când stabilesc tipul și nivelul sancțiunilor care urmează să fie impuse în cazul încălcărilor, autoritățile competente ale statelor membre țin seama în mod corespunzător de toate circumstanțele pertinente ale încălcării specifice și de următoarele:***

***(a) natura, gravitatea și amploarea încălcării;***

***(b) dacă încălcarea a avut un caracter repetitiv sau unic;***

***(c) după caz, dacă încălcarea a fost săvârșită cu intenție sau din neglijență;***

***(d) orice acțiune întreprinsă de partea care a săvârșit încălcarea pentru a atenua sau remedia prejudiciul cauzat;***

***(e) nivelul de cooperare cu autoritățile competente pentru a remedia încălcarea și a atenua posibilele efecte negative ale acesteia.* [AM 316]**

(2) Normele menționate la alineatul (1) primul paragraf vizează, între altele:

(a) fabricarea, distribuția, intermedierea, importul și exportul de medicamente falsificate, precum și vânzarea la distanță către populație a medicamentelor falsificate;

(b) nerespectarea dispozițiilor din prezenta directivă referitoare la fabricarea, distribuirea, importul și exportul de substanțe active;

(c) nerespectarea dispozițiilor din prezenta directivă referitoare la utilizarea excipienților;

(d) nerespectarea dispozițiilor din prezenta directivă privind farmacovigilența;

(e) nerespectarea dispozițiilor din prezenta directivă privind publicitatea~~.~~***;***

***(ea) nerespectarea obligațiilor stabilite la articolul 58a face obiectul unor sancțiuni financiare eficace, proporționale și disuasive. [AM 317]***

(3) Dacă este cazul, sancțiunile țin seama de riscul pe care falsificarea medicamentelor îl reprezintă pentru sănătatea publică.

*Articolul 207*

Colectarea ***și gestionarea*** medicamentelor neutilizate sau expirate **[AM 318]**

Statele membre se asigură că există sisteme corespunzătoare de colectare a medicamentelor nefolosite sau expirate ***și că medicamentele colectate sunt gestionate în mod corespunzător, fără eliberări în mediu care pot fi evitate prin metode tehnice***. **[AM 319]**

***1a. Până la... [18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive], statele membre elaborează planuri naționale care includ măsuri pentru:***

***(a) monitorizarea ratelor de eliminare corectă și incorectă a medicamentelor neutilizate și expirate;***

***(b) informarea publicului larg cu privire la riscurile pentru mediu asociate cu eliminarea incorectă a medicamentelor, în special a celor care conțin substanțele menționate la articolul 22 alineatul (2);***

***(c) informarea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la riscurile pentru mediu asociate eliminării incorecte a medicamentelor neutilizate sau expirate, în special a celor care conțin substanțele menționate la articolul 22 alineatul (2);***

***(d) creșterea ratei de eliminare corectă a medicamentelor neutilizate sau expirate; și***

***(e) desemnarea unor actori publici sau privați, sau ambii, responsabili de sistemele de colectare menționate la alineatul (1).***

***1b. Statele membre transmit Comisiei planurile naționale.*** **[AM 320]**

*Articolul 208*

Declarația de interese

(1) Pentru a garanta independența și transparența, statele membre se asigură că personalul autorității competente cu atribuții în domeniul acordării autorizațiilor, raportorii și experții cu sarcini legate de autorizarea și controlul medicamentelor nu ~~are~~***au*** interese financiare sau de altă natură***, directe sau indirecte,*** în industria farmaceutică care ar putea să le afecteze imparțialitatea ***și independența***. Aceste persoane depun în fiecare an o declarație cu privire la interesele lor financiare ***și le actualizează anual și ori de câte ori este necesar***. ***Declarația este pusă la dispoziție la cerere.*** **[AM 322]**

(2) De asemenea, statele membre se asigură că autoritatea competentă pune la dispoziția publicului regulamentul său de procedură și pe cel al comitetelor***, inclusiv pe cel al grupurilor sale de lucru și al grupurilor de experți***, ordinea de zi a ședințelor și procesele verbale ale acestora, însoțite de deciziile luate, detalii despre voturi și explicații asupra voturilor, inclusiv opiniile minoritare. **[AM 323]**

Capitolul XVII

Dispoziții specifice privind Cipru, Irlanda, Malta și Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord

*Articolul 209*

Dispoziții relevante pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord

(1) Prin derogare de la articolul 5, autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord pot autoriza temporar furnizarea către pacienții din Irlanda de Nord a unui medicament din categoriile menționate la articolul 3 alineatele (1) și (2) din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

(a) pentru medicamentul vizat, autoritatea competentă din Regatul Unit a acordat o autorizație de introducere pe piață pentru alte părți din Regatul Unit decât Irlanda de Nord;

(b) medicamentul vizat este pus la dispoziția pacienților sau a consumatorilor finali numai pe teritoriul Irlandei de Nord și nu este pus la dispoziție în niciun stat membru.

Valabilitatea maximă a autorizației temporare este de șase luni.

Fără a aduce atingere valabilității specificate, autorizația temporară își încetează valabilitatea atunci când pentru medicamentul vizat s-a acordat o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu articolul 13 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], sau în cazul în care o astfel de autorizație de introducere pe piață a fost refuzată în conformitate cu articolul respectiv.

(2) Prin derogare de la articolul 56 alineatul (4), autorizațiile de introducere pe piață pot fi acordate de autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord:

(a) solicitanților stabiliți în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord;

(b) titularilor autorizațiilor de introducere pe piață stabiliți în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord, în conformitate cu procedura de recunoaștere reciprocă sau cu procedura descentralizată prevăzută în capitolul III secțiunile 3 și 4.

Autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord pot prelungi autorizațiile de introducere pe piață acordate deja înainte de 20 aprilie 2022 pentru titularii autorizațiilor de introducere pe piață stabiliți în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

(3) Prin derogare de la articolul 33 alineatele (1), (3) și (4) și de la articolul 35 alineatul (1), în cazul în care o cerere pentru obținerea autorizației de introducere pe piață este depusă în unul sau mai multe state membre și în Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord sau în cazul în care o cerere pentru obținerea autorizației de introducere pe piață este depusă în Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord pentru un medicament care este deja în curs de examinare sau care a fost deja autorizat într-un stat membru, cererea referitoare la Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord nu va trebui depusă în conformitate cu capitolul III secțiunile 3 și 4, sub rezerva îndeplinirii tuturor condițiilor următoare:

(a) autorizația de introducere pe piață pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord este acordată de autoritatea competentă pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord în conformitate cu dreptul Uniunii, iar această conformitate cu dreptul Uniunii este asigurată pe parcursul perioadei de valabilitate a respectivei autorizații de introducere pe piață;

(b) medicamentele autorizate de autoritatea competentă pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord sunt puse la dispoziția pacienților sau a consumatorilor finali numai pe teritoriul Irlandei de Nord și nu sunt puse la dispoziție în niciun stat membru.

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață a unui medicament pentru care a fost deja acordată o autorizație de introducere pe piață pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord în conformitate cu capitolul III secțiunile 3 și 4, înainte de 20 aprilie 2022 este autorizat să retragă autorizația de introducere pe piață pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord din procedura de recunoaștere reciprocă sau din procedura descentralizată și să depună o cerere de obținere a autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul respectiv la autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord, în conformitate cu alineatul (1).

(5) În ceea ce privește testele de control al calității menționate la articolul 8 efectuate în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord în ceea ce privește medicamentele incluse pe lista menționată la articolul 211 alineatul (9), altele decât cele autorizate de Comisie, autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord pot considera că există un „caz justificat” în înțelesul articolului 8 litera (b), fără a efectua o evaluare de la caz la caz, în următoarele condiții:

(a) fiecare lot de medicamente vizat este eliberat de o persoană calificată dintr-un amplasament din Uniune sau din Irlanda de Nord sau de către o persoană calificată dintr-un amplasament din alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord, care aplică standarde de calitate care sunt echivalente cu cele prevăzute la articolul 153;

(b) entitatea desemnată de partea terță pentru realizarea testelor de control al calității este supravegheată de autoritatea competentă din Regatul Unit, inclusiv prin efectuarea de controale la fața locului;

(c) în cazul în care eliberarea loturilor este efectuată de o persoană calificată care își are reședința și își desfășoară activitatea în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord, titularul autorizației de fabricație declară că nu are la dispoziție o persoană calificată care își are reședința și își desfășoară activitatea în Uniune la 20 aprilie 2022.

(6) Prin derogare de la articolul 142 alineatul (1), autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord permit importul de medicamente din alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord de către titularii unei autorizații de distribuție angro, astfel cum se menționează la articolul 163 alineatul (1), care nu dețin o autorizație de fabricație relevantă, dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

(a) medicamentele au făcut obiectul unor teste de control al calității fie în Uniune, astfel cum se prevede la articolul 153 alineatul (3), fie în alte părți din Regatul Unit decât Irlanda de Nord, în conformitate cu articolul 8 litera (b);

(b) medicamentele au făcut obiectul eliberării loturilor de către o persoană calificată din Uniune în conformitate cu articolul 153 alineatul (1) sau, în cazul medicamentelor autorizate de Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord, în alte părți din Regatul Unit decât Irlanda de Nord, care aplică standarde de calitate care sunt echivalente cu cele prevăzute la articolul 153 alineatul (1);

(c) autorizația de introducere pe piață a medicamentului vizat a fost acordată în conformitate cu dreptul Uniunii de autoritatea competentă a unui stat membru sau de către Comisie sau, în ceea ce privește medicamentele introduse pe piață în Irlanda de Nord, de către autoritatea competentă din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord;

(d) medicamentele sunt puse numai la dispoziția pacienților sau a consumatorilor finali din statul membru în care sunt importate medicamentele respective sau, dacă acestea sunt importate în Irlanda de Nord, sunt puse numai la dispoziția pacienților sau a consumatorilor finali din Irlanda de Nord;

(e) medicamentele poartă elementele de siguranță menționate la articolul 67.

(7) Pentru loturile de medicamente care sunt exportate către alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord dintr-un stat membru și importate ulterior în Irlanda de Nord, controalele la import menționate la articolul 153 alineatul (1) primul și al doilea paragraf nu sunt necesare în măsura în care loturile respective au făcut obiectul unor astfel de controale într-un stat membru înainte de a fi exportate către alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord și sunt însoțite de rapoartele de control menționate la articolul 153 alineatul (1) al treilea paragraf.

(8) În cazul în care autorizația de introducere pe piață este acordată de autoritatea competentă din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord, persoana calificată menționată la articolul 151 alineatul (1) poate avea reședința și își poate desfășura activitatea în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord. Prezentul alineat nu se aplică în cazul în care titularul autorizației de fabricație are deja la dispoziție o persoană calificată care își are reședința și își desfășoară activitatea în Uniune la 20 aprilie 2022.

(9) Prin derogare de la articolul 99 alineatul (5), în cazul în care autorizația de introducere pe piață este acordată de autoritatea competentă din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord, persoana calificată menționată la articolul 99 alineatul (4) litera (a) poate avea reședința și își poate desfășura activitatea în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord. Prezentul alineat nu se aplică în cazul în care titularul autorizației de introducere pe piață are deja la dispoziție o persoană calificată care își are reședința și își desfășoară activitatea în Uniune la 20 aprilie 2022.

(10) Autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord publică pe site-ul lor o listă a medicamentelor cărora le-au aplicat sau intenționează să le aplice derogările prevăzute la prezentul articol și se asigură că lista este actualizată și gestionată în mod independent, cel puțin o dată la șase luni.

*Articolul 210*

Funcții de reglementare exercitate în Regatul Unit

(1) Comisia monitorizează în permanență evoluțiile din Regatul Unit care ar putea afecta nivelul de protecție în ceea ce privește funcțiile de reglementare menționate la articolul 99 alineatul (4), la articolul 151 alineatul (3), la articolul 211 alineatele (1), (2), (5) și (6), la articolul 209 alineatele (6) și (7), care sunt desfășurate în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord, ținând seama, în special, de următoarele elemente:

(a) normele care reglementează acordarea autorizațiilor de introducere pe piață, obligațiile titularului autorizației de introducere pe piață, acordarea autorizațiilor de fabricație, obligațiile titularului autorizației de fabricație, persoanele calificate și obligațiile acestora, testele de control al calității, eliberarea loturilor și farmacovigilența, astfel cum sunt prevăzute în legislația Regatului Unit;

(b) dacă autoritățile competente din Regatul Unit asigură, pe teritoriul lor, aplicarea efectivă a normelor menționate la litera (a), printre altele, prin intermediul inspecțiilor și al auditurilor titularilor autorizațiilor de introducere pe piață, ale titularilor autorizațiilor de fabricație și ale distribuitorilor angro situați pe teritoriile lor, precum și prin intermediul controalelor la fața locului efectuate la sediile acestora cu privire la exercitarea funcțiilor de reglementare menționate la litera (a).

(2) În cazul în care Comisia constată că nivelul de protecție a sănătății publice asigurat de Regatul Unit prin intermediul normelor care reglementează producția, distribuția și utilizarea medicamentelor, precum și prin aplicarea efectivă a acestor norme nu mai este echivalent, în esență, cu cel garantat în Uniune sau în cazul în care Comisia nu dispune de informații suficiente pentru a stabili dacă Regatul Unit asigură un nivel de protecție a sănătății publice echivalent în esență, Comisia informează Regatul Unit printr-o notificare scrisă cu privire la constatarea respectivă și la motivele detaliate ale acesteia.

Pentru o perioadă de șase luni de la notificarea scrisă efectuată în temeiul primului paragraf, Comisia inițiază consultări cu Regatul Unit în vederea remedierii situației care a condus la respectiva notificare scrisă. În cazuri justificate, Comisia poate prelungi perioada respectivă cu trei luni.

(3) În cazul în care situația care a condus la notificarea scrisă efectuată în temeiul alineatului (2) primul paragraf nu este remediată în termenul menționat la alineatul (2) al doilea paragraf, Comisia este împuternicită să adopte un act delegat care să modifice sau să completeze dispozițiile dintre cele menționate la alineatul (1) a căror aplicare se suspendă.

(4) În cazul în care a fost adoptat un act delegat în temeiul alineatului (3), dispozițiile menționate la alineatul (1) teza introductivă, astfel cum se specifică în actul delegat, încetează să se aplice în prima zi a lunii care urmează după data intrării în vigoare a actului delegat.

(5) În cazul în care situația care a condus la adoptarea actului delegat în temeiul alineatului (3) a fost remediată, Comisia adoptă un act delegat care precizează acele dispoziții suspendate care se aplică din nou. În acest caz, dispozițiile specificate în actul delegat adoptat în temeiul prezentului alineat se aplică din nou în prima zi a lunii care urmează după data intrării în vigoare a actului delegat menționat la prezentul alineat.

*Articolul 211*

Dispoziții relevante pentru Cipru, Irlanda și Malta și aplicabile până la 31 decembrie 2024

(1) Prin derogare de la articolul 56 alineatul (4), autorizațiile de introducere pe piață pot fi acordate în conformitate cu procedura de recunoaștere reciprocă sau cu procedura descentralizată prevăzută în capitolul III secțiunile 3 și 4 titularilor autorizațiilor de introducere pe piață stabiliți în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

Până la 31 decembrie 2024, autoritățile competente din Cipru, Irlanda și Malta pot prelungi autorizațiile de introducere pe piață acordate deja înainte de 20 aprilie 2022 pentru titularii autorizațiilor de introducere pe piață stabiliți în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

Autorizațiile de introducere pe piață acordate sau prelungite de autoritățile competente din Cipru, Irlanda sau Malta în conformitate cu primul și al doilea paragraf își încetează valabilitatea cel mai târziu la 31 decembrie 2026.

(2) În ceea ce privește testele de control al calității menționate la articolul 8 efectuate în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord în ceea ce privește medicamentele incluse pe lista menționată la alineatul (9), altele decât cele autorizate de Comisie și, până la 31 decembrie 2024, autoritățile competente din Cipru, Irlanda și Malta pot considera că există un „caz justificat” în înțelesul articolului 8 litera (b), fără a efectua o evaluare de la caz la caz, în următoarele condiții:

(a) fiecare lot de medicamente vizat este eliberat de o persoană calificată dintr-un amplasament din Uniune sau din Irlanda de Nord sau de către o persoană calificată dintr-un amplasament din alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord, care aplică standarde de calitate care sunt echivalente cu cele prevăzute la articolul 153 alineatul (1);

(b) entitatea desemnată de partea terță pentru realizarea testelor de control al calității este supravegheată de autoritatea competentă din Regatul Unit, inclusiv prin efectuarea de controale la fața locului;

(c) în cazul în care eliberarea loturilor este efectuată de o persoană calificată care își are reședința și își desfășoară activitatea în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord, titularul autorizației de fabricație declară că nu are la dispoziție o persoană calificată care își are reședința și își desfășoară activitatea în Uniune la 20 aprilie 2022.

(3) Prin derogare de la articolul 142 alineatul (1), autoritățile competente din Cipru, Irlanda și Malta permit importul de medicamente din alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord de către titularii unei autorizații de distribuție angro, astfel cum se menționează la articolul 163 alineatul (1), care nu dețin o autorizație de fabricație relevantă, dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

(a) medicamentele au făcut obiectul unor teste de control al calității fie în Uniune, astfel cum se prevede la articolul 153 alineatul (3), fie în alte părți din Regatul Unit decât Irlanda de Nord, în conformitate cu articolul 8 litera (b);

(b) medicamentele au făcut obiectul eliberării loturilor de către o persoană calificată din Uniune în conformitate cu articolul 153 alineatul (1) sau, în cazul medicamentelor autorizate de autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord, în alte părți din Regatul Unit decât Irlanda de Nord, care aplică standarde de calitate care sunt echivalente cu cele prevăzute la articolul 153 alineatul (1);

(c) autorizația de introducere pe piață a medicamentului vizat a fost acordată în conformitate cu dreptul Uniunii de autoritatea competentă a unui stat membru sau de către Comisie sau, în ceea ce privește medicamentele introduse pe piață în Irlanda de Nord, de către autoritatea competentă din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord;

(d) medicamentele sunt puse numai la dispoziția pacienților sau a consumatorilor finali din statul membru în care sunt importate medicamentele respective sau, dacă acestea sunt importate în Irlanda de Nord, sunt puse numai la dispoziția pacienților sau a consumatorilor finali din Irlanda de Nord;

(e) medicamentele poartă elementele de siguranță menționate la articolul 67.

Articolul 166 alineatul (1) litera (b) nu se aplică importurilor care îndeplinesc condițiile prevăzute la primul paragraf.

(4) Pentru loturile de medicamente care sunt exportate către alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord dintr-un stat membru și importate ulterior, până la 31 decembrie 2024, în Cipru, Irlanda sau Malta, controalele la import menționate la articolul 153 alineatul (1) primul și al doilea paragraf nu sunt necesare în măsura în care loturile respective au făcut obiectul unor astfel de controale într-un stat membru înainte de a fi exportate către alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord și sunt însoțite de rapoartele de control menționate la articolul 153 alineatul (1) al treilea paragraf.

(5) Prin derogare de la articolul 205 alineatul (1), până la 31 decembrie 2024, în absența unei autorizații de introducere pe piață sau a unei cereri depuse pentru obținerea unei autorizații de introducere pe piață, autoritățile competente din Cipru și Malta pot autoriza, din motive justificate de sănătate publică, introducerea pe piața națională a unui medicament autorizat în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

Autoritățile competente din Cipru și Malta pot, de asemenea, să mențină în vigoare sau, până la 31 decembrie 2024, să prelungească autorizațiile de introducere pe piață care au fost acordate în temeiul articolului 205 alineatul (1) înainte de 20 aprilie 2022 și care autorizează introducerea pe piața lor națională a unui medicament autorizat în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

Autorizațiile care sunt acordate, prelungite sau menținute în vigoare în conformitate cu primul sau al doilea paragraf nu sunt valabile după 31 decembrie 2026.

(6) Prin derogare de la articolul 56 alineatul (4), autoritățile competente din Malta și Cipru pot acorda autorizații de introducere pe piață, astfel cum se menționează la alineatul (5), titularilor de autorizații de introducere pe piață stabiliți în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

(7) În cazul în care acordă sau prelungesc o autorizație de introducere pe piață, astfel cum este menționată la alineatul (5), autoritățile competente din Cipru sau Malta asigură conformitatea cu cerințele prezentei directive.

(8) Înainte de acordarea unei autorizații de introducere pe piață în temeiul alineatului (5), autoritățile competente din Cipru sau Malta:

(a) notifică titularului autorizației de introducere pe piață din alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord propunerea de acordare a unei autorizații de introducere pe piață sau de prelungire a unei autorizații de introducere pe piață în temeiul alineatelor (5)-(8) cu privire la medicamentul vizat;

(b) pot solicita autorității competente din Regatul Unit să transmită informațiile relevante privind autorizația de introducere pe piață a medicamentului în cauză.

(9) Autoritățile competente din Cipru, Irlanda, Malta publică pe site-ul lor o listă a medicamentelor cărora le-au aplicat sau intenționează să le aplice derogările prevăzute la prezentul articol și se asigură că lista este actualizată și gestionată în mod independent, cel puțin o dată la șase luni.

*Articolul 212*

Derogări pentru medicamentele introduse pe piețele din Cipru, Irlanda, Malta sau Irlanda de Nord

Derogările prevăzute la articolul 211 alineatele (1) și (6), la articolul 8, la articolul 209 alineatele (6) și (7), la articolul 153 alineatul (3), la articolul 99 alineatul (4) și la articolul 211 alineatul (5) nu afectează obligațiile titularului autorizației de introducere pe piață de a asigura calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului introdus pe piețele din Cipru, Irlanda, Malta sau Irlanda de Nord prevăzute în prezenta directivă.

Capitolul XVIII

Dispoziții finale

*Articolul 213*

Modificări ale anexelor

Comisia este împuternicită să adopte, în conformitate cu articolul 215, acte delegate de modificare a anexelor I-VI în vederea adaptării acestora la progresele științifice și tehnice și să modifice articolul 22 în ceea ce privește cerințele ERM prevăzute la alineatele (2), (3), (4) și (6) ale articolului respectiv.

*Articolul 214*

Comitetul permanent pentru medicamente de uz uman

(1) Comisia este asistată de Comitetul permanent pentru medicamente de uz uman. Respectivul comitet este un comitet în înțelesul Regulamentului (UE) nr. 182/2011.

(2) Atunci când se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolul 5 din Regulamentul (UE) nr. 182/2011.

(3) În cazul în care avizul comitetului trebuie obținut prin procedură scrisă și se face trimitere la prezentul alineat, procedura respectivă se încheie fără rezultat numai dacă, în termenul prevăzut pentru emiterea avizului, acest lucru este hotărât de președintele comitetului.

(4) Regulamentul de procedură***, listele entităților participante la reuniunile sale, ordinile de zi ale reuniunilor sale și procesele-verbale ale reuniunilor sale, însoțite de deciziile luate și, după caz, detaliile voturilor și explicațiile voturilor, inclusiv opiniile minoritare, ale*** ~~al~~ Comitetului permanent pentru medicamente ~~de uz uman este pus~~***sunt puse*** la dispoziția publicului. **[AM 324]**

(5) Comitetul permanent pentru medicamente de uz uman se asigură că regulamentul său de procedură este adaptat la necesitatea de a pune rapid medicamentele la dispoziția pacienților și ține seama de sarcinile care îi revin în temeiul capitolului III și al procedurii prevăzute la articolul 42.

*Articolul 215*

Exercitarea delegărilor

(1) Competența de a adopta acte delegate se conferă Comisiei în condițiile prevăzute la prezentul articol.

(2) Competența de a adopta acte delegate menționată la articolul 4 alineatul (2), la articolul 24 alineatul (5), la articolul 25 alineatul (9), la articolul 26 alineatul (3), la articolul 28 alineatele (2) și (3), la articolul 27 alineatul (3), la articolul 63 alineatul (5), la articolul 65 alineatul (2), la articolul 67 alineatul (2), la articolul 88 alineatul (1), la articolul 92 alineatul (4), la articolul 126 alineatul (1), la articolul 150 alineatul (3), la articolul 153 alineatul (4), la articolul 161, la articolul 210 alineatul (4) și la articolul 213 se conferă Comisiei pe o perioadă de cinci ani de la [OP: de introdus data intrării în vigoare a prezentei directive]. Comisia elaborează un raport privind delegarea de competențe cu cel puțin nouă luni înainte de încheierea perioadei de cinci ani. Delegarea de competențe se prelungește tacit cu perioade de timp identice, cu excepția cazului în care Parlamentul European sau Consiliul se opune prelungirii respective cu cel puțin trei luni înainte de încheierea fiecărei perioade.

Competența de a adopta acte delegate menționată la articolul 210 alineatele (3)și (5) este conferită Comisiei pe o perioadă nedeterminată începând cu [OP: de introdus data = data intrării în vigoare a prezentei directive].

(3) Delegarea de competențe menționat la articolul 4 alineatul (2), la articolul 24 alineatul (5), la articolul 25 alineatul (9), la articolul 26 alineatul (3), la articolul 27 alineatul (3), la articolul 28 alineatele (2) și (3), la articolul 63 alineatul (5), la articolul 65 alineatul (2), la articolul 67 alineatul (2), la articolul 88 alineatul (1), la articolul 92 alineatul (4), la articolul 126 alineatul (1), la articolul 150 alineatul (3), la articolul 153 alineatul (4), la articolul 161, la articolul 210 alineatul (4) și la articolul 213 poate fi revocată în orice moment de Parlamentul European sau de Consiliu. O decizie de revocare pune capăt delegării de competențe specificate în decizia respectivă. Decizia produce efecte din ziua care urmează datei publicării acesteia în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* sau de la o dată ulterioară menționată în decizie. Decizia nu aduce atingere actelor delegate care sunt deja în vigoare.

(4) Înainte de a adopta un act delegat, Comisia consultă experții desemnați de fiecare stat membru în conformitate cu principiile stabilite în Acordul interinstituțional din 13 aprilie 2016 privind o mai bună legiferare.

(5) De îndată ce adoptă un act delegat, Comisia îl notifică simultan Parlamentului European și Consiliului.

(6) Un act delegat adoptat în temeiul articolului 6 alineatul (2), al articolului 26 alineatul (3), al articolului 24 alineatul (5), al articolului 28 alineatele (2) și (3), al articolului 27 alineatul (3), al articolului 63 alineatul (5), al articolului 65 alineatul (2), al articolului 67 alineatul (2), al articolului 88 alineatul (1), al articolului 92 alineatul (4), al articolului 126 alineatul (1), al articolului 150 alineatul (3), al articolului 153 alineatul (4), al articolului 161, al articolului 210 alineatul (4) și al articolului 213 intră în vigoare numai în cazul în care nici Parlamentul European și nici Consiliul nu a formulat obiecții în termen de două luni de la notificarea acestuia către Parlamentul European și Consiliu sau în cazul în care, înaintea expirării termenului respectiv, Parlamentul European și Consiliul au informat Comisia că nu vor formula obiecții. Respectivul termen se prelungește cu două luni la inițiativa Parlamentului European sau a Consiliului.

*Articolul 216*

Raportul

1. Până la [OP: de introdus data = 10 ani după 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive], Comisia prezintă Parlamentului European și Consiliului un raport privind aplicarea prezentei directive, inclusiv o evaluare a îndeplinirii obiectivelor sale și a resurselor necesare pentru punerea în aplicare a acesteia***, inclusiv în ce privește cadrul revizuit pentru perioadele reglementare în materie de protecție a datelor***. **[AM 325]**

***1a. Până la...[doi ani de la data intrării în vigoare a prezentei directive], Comisia prezintă Parlamentului European și Consiliului un raport de evaluare a caracterului adecvat al cadrului privind produsele homeopate, în special în ceea ce privește aspectele legate de sănătatea publică și protecția pacienților. Raportul este însoțit, dacă este cazul, de o propunere legislativă.*** **[AM 326]**

***Articolul 216a***

***Promovarea cercetării privind medicamentele, precum și privind inovarea și producția de medicamente în Uniune***

***(1) Comisia elaborează o strategie de promovare a cercetării privind producția de medicamente în Uniune, precum și a inovării și producției de medicamente în Uniune, pe baza rezultatelor publicate în raportul prevăzut la alineatul (2). Statele membre sunt încurajate să participe la această strategie.***

***2. În termen de... [doi ani de la data intrării în vigoare a prezentei directive], Comisia prezintă o evaluare a impactului în care se analizează măsurile potențiale ce urmează să fie puse în aplicare la nivelul Uniunii și la nivelul statelor membre pentru a încuraja cercetarea, inovarea și producția de medicamente esențiale în Uniune. Acest raport evaluează efectul unor măsuri precum:***

***(a) finanțare și stimulente de propulsare și de antrenare menite să încurajeze cercetarea și inovarea în Uniune, inclusiv finanțare publică și privată pentru cercetarea și inovarea preclinice și clinice;***

***(b) parteneriate public-private în cercetare și inovare;***

***(c) sprijin în materie de reglementare pentru entitățile publice de cercetare și inovare;***

***(d) stimulente pentru producția de medicamente esențiale în cadrul Uniunii.***

***Orice măsuri propuse sunt în concordanță cu dezvoltarea autonomiei strategice a Uniunii în ceea ce privește medicamentele.*** **[AM 327]**

*Articolul 217*

Abrogări

(1) Directiva 2001/83/CE se abrogă începând cu [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].

(2) Directiva 2009/35/CE se abrogă începând cu [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].

(3) Trimiterile la Directivele 2001/83/CE și 2009/35/CE abrogate se interpretează ca trimiteri la prezenta directivă. Trimiterile la Directiva 2001/83/CE abrogată se citesc în conformitate cu tabelul de corespondență din anexa VIII.

*Articolul 218*

Dispoziții tranzitorii

(1) Procedurile referitoare la cererile de autorizații de introducere pe piață pentru medicamentele validate în conformitate cu articolul 19 din Directiva 2001/83/CE înainte de [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive] și care erau în curs la [OP: de introdus data = ziua anterioară datei de 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive] se finalizează în conformitate cu articolul 29.

(2) Procedurile inițiate în temeiul articolelor 29, 30, 31 și 107i din Directiva 2001/83/CE înainte de [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive] și care erau în curs la [OP: de introdus data = ziua anterioară celei în care se împlinesc 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive] se finalizează în conformitate cu articolele 32-34 sau, după caz, cu articolul 107k din directiva respectivă, astfel cum se aplică la [OP: de introdus data = ziua anterioară celei în care se împlinesc 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].

(3) Prezenta directivă se aplică, de asemenea, medicamentelor autorizate în conformitate cu Directiva 2001/83/CE înainte de [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].

Prezenta directivă se aplică, de asemenea, înregistrărilor medicamentelor homeopate și ale medicamentelor tradiționale din plante efectuate în conformitate cu Directiva 2001/83/CE înainte de [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].

(4) Prin derogare de la capitolul VI, medicamentele introduse pe piață în conformitate cu Directiva 2001/83/CE înainte de [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive] pot fi puse la dispoziție în continuare pe piață până la [OP: de introdus data = cinci ani după expirarea perioadei de 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive], cu condiția ca acestea să respecte dispozițiile privind etichetarea și prospectul însoțitor prevăzute în titlul V din Directiva 2001/83/CE, astfel cum se aplică la [OP: de introdus data = ziua anterioară celei în care se împlinesc 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].

(5) Prin derogare de la articolul 81, medicamentele de referință pentru care cererea de autorizație de introducere pe piață a fost depusă înainte de [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive] fac obiectul dispozițiilor privind perioadele de protecție a datelor prevăzute la articolul 10 din Directiva 2001/83/CE, astfel cum se aplică la [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive] până la [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].

(6) Prin derogare de la alineatul (3), obligațiile de raportare menționate la articolul 57 nu se aplică în ceea ce privește medicamentele autorizate în conformitate cu Directiva 2001/83/CE înainte de [OP: de introdus data = 18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive].

*Articolul 219*

Transpunerea

(1) Statele membre asigură intrarea în vigoare a actelor cu putere de lege și a actelor administrative necesare pentru a se conforma prezentei directive până la [18 luni de la data intrării în vigoare a prezentei directive]. Statele membre comunică de îndată Comisiei textul dispozițiilor respective.

(2) Atunci când statele membre adoptă aceste acte, ele conțin o trimitere la prezenta directivă sau sunt însoțite de o asemenea trimitere la data publicării lor oficiale. Acestea conțin, de asemenea, o mențiune care precizează că trimiterile, în acte cu putere de lege și acte administrative în vigoare, la directivele abrogate prin prezenta directivă se interpretează ca trimiteri la prezenta directivă. Statele membre stabilesc modalitatea de efectuare a unei astfel de trimiteri și de formulare a acestei mențiuni.

(3) Comisiei îi sunt comunicate de către statele membre textele principalelor dispoziții de drept intern pe care le adoptă în domeniul reglementat de prezenta directivă.

*Articolul 220*

Intrarea în vigoare

Prezenta directivă intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

*Articolul 221*

Destinatari

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la …,

*Pentru Parlamentul European,* *Președinta*
*Pentru Consiliu,* *Președinte*

Anexa I

INFORMAȚIILE MENȚIONATE ÎN CERERE

(1) Numele sau firma și domiciliul sau sediul social ale solicitantului și, după caz, ale producătorului.

(2) Denumirea medicamentului.

(3) Particularitățile calitative și cantitative ale tuturor constituenților medicamentului, inclusiv trimiterea la denumirea comună internațională (DCI) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, în cazul în care există o DCI a medicamentului, sau trimiterea la denumirea chimică.

(4) O evaluare a riscurilor pentru mediu (ERA) în conformitate cu cerințele prevăzute la articolele 22 și 23.

(5) Pentru medicamentele de uz uman care conțin organisme modificate genetic sau care constau în organisme modificate genetic, o evaluare a riscurilor pentru mediu care identifică și caracterizează posibilele pericole pentru sănătatea umană, animale și mediu. Evaluarea se efectuează în conformitate cu elementele descrise la articolul 8 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] și cu cerințele din anexa II la prezenta directivă, pe baza principiilor stabilite în anexa II la Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([1]), ținând seama de particularitățile medicamentelor.

(6) Descrierea metodei de fabricație.

(7) Indicații terapeutice, contraindicații și reacții adverse.

(8) Posologie, forma farmaceutică, modul și calea de administrare, precum și termenul de valabilitate preconizat.

(9) Explicații pentru orice măsuri de precauție și siguranță care trebuie pentru depozitarea medicamentului, administrarea sa pacienților și eliminarea deșeurilor, împreună cu o indicație referitoare la riscurile potențiale pe care le prezintă medicamentul pentru mediu.

(10) Descrierea metodelor de control folosite de producător.

(11) O confirmare scrisă a faptului că producătorul medicamentului a verificat respectarea de către producătorul substanței active a principiilor de bune practici de fabricație prin realizarea de audituri, în conformitate cu articolul 160. Confirmarea scrisă conține o mențiune privind data auditului și o declarație că rezultatul auditului confirmă faptul că procesul de fabricație respectă principiile de bune practici de fabricație.

(12) Rezultatele:

(a) testelor farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice),

(b) testelor nonclinice (toxicologice și farmacologice),

(c) trialurilor clinice.

(13) După caz, dovezi provenite din alte surse de date clinice (studii clinice noninterven̦ționale, registre).

([1]) Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului – Declarația Comisiei (JO L 106, 17.4.2001, p. 1).

(14) Un rezumat al sistemului de farmacovigilență al solicitantului care să includă următoarele elemente:

(a) dovada că solicitantul dispune de serviciile unei persoane calificate responsabile cu farmacovigilența,

(b) statele membre în care persoana calificată își are reședința și unde își desfășoară activitatea,

(c) detaliile de contact ale persoanei calificate,

(d) o declarație cu semnătura solicitantului care să arate că solicitantul dispune de mijloacele necesare pentru a îndeplini sarcinile și responsabilitățile enumerate la capitolul VI,

(e) o trimitere la locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilență pentru medicament.

(15) Planul de gestionare a riscurilor, care prezintă sistemul de gestionare a riscurilor pe care solicitantul îl va introduce pentru medicamentul în cauză, însoțit de un rezumat.

(16) O declarație atestând că trialurile clinice efectuate în afara Uniunii Europene îndeplinesc cerințele etice prevăzute de Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

(17) Un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 62, o machetă a ambalajului exterior, cuprinzând mențiunile prevăzute în anexa IV, și a ambalajului direct al medicamentului, cuprinzând mențiunile prevăzute la articolul 66, împreună cu prospectul însoțitor în conformitate cu articolul 64.

(18) Un document care să ateste faptul că producătorul este autorizat să producă medicamente în țara sa.

(19) Copii după următoarele:

(a) orice autorizație de introducere pe piață obținută într-un alt stat membru sau într-o țară terță, pentru introducerea pe piață a medicamentului, un rezumat al datelor privind siguranța, inclusiv datele disponibile în rapoartele periodice actualizate privind siguranța, în cazul în care acestea există, precum și rapoartele privind reacțiile adverse suspectate, însoțite de o listă a statelor membre în care se află în curs de examinare o cerere pentru o autorizație de introducere pe piață prezentată în conformitate cu prezenta directivă;

(b) rezumatul caracteristicilor produsului propus de către solicitant în conformitate cu articolul 62 sau aprobat de autoritățile competente ale statului membru în conformitate cu articolul 43 și prospectul însoțitor propus în conformitate cu articolul 64 sau aprobat de autoritățile competente ale statului membru în conformitate cu articolul 76;

(c) detaliile oricărei decizii de refuzare a autorizației de introducere pe piață, pronunțată fie în Uniune, fie într-o țară terță, precum și motivele acestei decizii.

(20) O copie a oricărei desemnări a medicamentului ca medicament orfan, astfel cum este definit la articolul 63 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], însoțită de o copie a avizului relevant al Agenției.

(21) În cazul în care cererea se referă la un antimicrobian, cererea conține, de asemenea:

a) un plan de stewardship antimicrobian ***și de acces***, care conține, în special: **[AM 328]**

(i) informații privind măsurile de reducere a riscurilor pentru limitarea dezvoltării rezistenței la antimicrobiene legate de utilizarea, prescrierea și administrarea medicamentului;

(ii) modul în care titularul autorizației de introducere pe piață intenționează să monitorizeze și să raporteze autorității competente rezistența la antimicrobian~~.~~***;***

***(iia) informații privind măsurile pentru o strategie de promovare a accesului, inclusiv cu privire la capacitatea propusă a lanțului de producție;*** **[AM 329]**

***(iib) informații privind măsurile vizând să asigure că aprobările de comercializare pentru teritoriile esențiale sunt primite în timp util; și*** **[AM 330]**

***(iic) informații privind măsurile de monitorizare a eficacității gestionării și a accesului.*** **[AM 331]**

b) o descriere a cerințelor speciale de informare prevăzute la articolul 58

c) detalii privind dimensiunea ambalajului care trebuie să corespundă posologiei și duratei tratamentului obișnuite.

(22) În cazul în care o cerere se referă la autorizația de introducere pe piață a unui generator de radionuclizi, în plus față de cerințele prevăzute la articolele 6 și 9, aceasta conține, de asemenea:

(a) o descriere generală a sistemului, precum și o descriere detaliată a componenților sistemului care pot afecta compoziția sau calitatea preparării radionuclidului de filiație, precum și

(b) caracteristicile calitative și cantitative ale eluatului sau ale sublimatului.

(23) Certificate privind bunele practici de fabricație.

Anexa II

STANDARDE ȘI PROTOCOALE ANALITICE, FARMACOTOXICOLOGICE ȘI CLINICE CU PRIVIRE LA TESTAREA MEDICAMENTELOR

*CUPRINS*

Introducere și principii generale

Partea I: Cerințele dosarului standardizat pentru autorizația de introducere pe piață

1. Modulul 1: Informații administrative

1.1. Cuprins

1.2. Formular de cerere

1.3. Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor

1.3.1. Rezumatul caracteristicilor produsului

1.3.2. Etichetarea și prospectul însoțitor

1.3.3. Machete și eșantioane

1.3.4. Rezumate ale caracteristicilor produsului aprobate deja în statele membre

1.4. Informații cu privire la specialiști

1.5. Cerințe specifice pentru diferite tipuri de cereri

1.6. Evaluarea riscului de mediu

2. Modulul 2: Rezumate

2.1. Cuprins global

2.2. Introducere

2.3. Rezumat global de calitate

2.4. Rezumat detaliat nonclinic

2.5. Rezumat detaliat clinic

2.6. Rezumat nonclinic

2.7. Rezumat clinic

3. Modulul 3: Informații chimice, farmaceutice și biologice pentru medicamentele care conțin substanțe chimice și/sau biologice active

3.1. Format și prezentare

3.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale

3.2.1. Substanța sau substanțele active

3.2.1.1. Informații generale referitoare la materialele de bază și materiile prime

3.2.1.2. Procesul de fabricație a substanței(lor) active

3.2.1.3. Caracterizarea substanței(lor) active

3.2.1.4. Controlul substanței(lor) active

3.2.1.5. Standarde sau materiale de referință

3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere al substanței active

3.2.1.7. Stabilitatea substanței(lor) active

3.2.2. Medicamentul finit

3.2.2.1. Descrierea și compoziția medicamentului finit

3.2.2.2. Dezvoltarea farmaceutică

3.2.2.3. Procesul de fabricație a medicamentului finit

3.2.2.4. Controlul excipienților

3.2.2.5. Controlul medicamentului finit

3.2.2.6. Standarde sau materiale de referință

3.2.2.7. Recipientul și închiderea medicamentului finit

3.2.2.8. Stabilitatea medicamentului finit

4. Modulul 4: Rapoarte nonclinice

4.1. Format și prezentare

4.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale

4.2.1. Farmacologie

4.2.2. Farmacocinetică

4.2.3. Toxicologie

5. Modulul 5: Rapoarte ale studiilor clinice

5.1. Format și prezentare

5.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale

5.2.1. Rapoartele studiilor biofarmaceutice

5.2.2. Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane

5.2.3. Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om

5.2.4. Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om

5.2.5. Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță

5.2.5.1. Rapoartele studiilor clinice controlate referitoare la indicația invocată

5.2.5.2. Rapoartele studiilor clinice necontrolate, rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii și rapoartele altor studii clinice

5.2.6. Rapoarte ale experienței după introducerea pe piață

5.2.7. Formularele rapoartelor de caz și listele individuale de pacienți

Partea II: Dosarele pentru autorizația de introducere pe piață și cerințele specifice

1. Uz medical bine stabilit

2. Medicamente în esență similare

3. Date suplimentare necesare în situații specifice

4. Medicamente biosimilare

5. Medicamente cu combinație fixă

6. Documentație pentru cererile de acordare a autorizației în situații excepționale

7. Cereri mixte de acordare a autorizației de introducere pe piață

Partea III: Medicamente speciale

1. Medicamente biologice

1.1. Medicament derivat din plasmă

1.2. Vaccinuri

2. Produse radiofarmaceutice și precursori

2.1. Produse radiofarmaceutice

2.2. Precursori radiofarmaceutici pentru radiomarcare

3. Medicamente homeopate

4. Medicamente din plante

5. Medicamente orfane

Partea IV: Medicamente pentru terapie avansată

1. Introducere

2. Definiții

2.1. Medicament pentru terapie genică

2.2. Medicament pentru terapie celulară somatică

3. Cerințe specifice privind modulul 3

3.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată

3.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

3.2.1. Introducere: produs finit, substanță activă și materiale de start

3.2.1.1. Medicament pentru terapie genică care conține una sau mai multe secvențe de acid nucleic recombinant sau unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic

3.2.1.2. Medicament pentru terapie genică care conține celule modificate genetic

3.2.2. Cerințe specifice

3.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară

3.3.1. Introducere: produs finit, substanță activă și materiale de start

3.3.2. Cerințe specifice

3.3.2.1. Materiale de start

3.3.2.2. Proces de fabricație

3.3.2.3. Caracterizare și strategie de control

3.3.2.4. Excipienți

3.3.2.5. Studii de dezvoltare

3.3.2.6. Materiale de referință

3.4. Cerințe specifice privind dispozitivele medicale care conțin medicamente pentru terapie avansată

3.4.1. Dispozitive medicale care conțin medicamente pentru terapie avansată menționate la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007

3.4.2. Medicamente combinate pentru terapie avansată definite la articolul 2 alineatul (1) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007

4. Cerințe specifice privind modulul 4

4.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată

4.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

4.2.1. Farmacologie

4.2.2. Farmacocinetică

4.2.3. Toxicologie

4.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară

4.3.1. Farmacologie

4.3.2. Farmacocinetică

4.3.3. Toxicologie

5. Cerințe specifice privind modulul 5

5.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată

5.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

5.2.1. Studii farmacocinetice la om

5.2.2. Studii farmacodinamice la om

5.2.3. Studii de siguranță

5.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică

5.3.1. Medicamente pentru terapie celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite

5.3.2. Biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică

5.3.3. Studii de siguranță

5.4. Cerințe specifice privind produsele obținute prin inginerie tisulară

5.4.1. Studii farmacocinetice

5.4.2. Studii farmacodinamice

5.4.3. Studii de siguranță

**Introducere și principii generale**

(1) Informațiile și documentele care însoțesc o cerere pentru autorizația de introducere pe piață în temeiul articolului 8 și articolului 10 alineatul (1) se prezintă în patru părți, în conformitate cu condițiile stabilite în prezenta anexă și luând în considerare orientarea publicată de Comisie în Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană, volumul 2 B, Aviz pentru solicitanți, Medicamente de uz uman, Prezentarea și conținutul dosarului, Document Tehnic Comun (DTC).

(2) Informațiile și documentele se prezintă în cinci module: modulul 1 furnizează datele administrative specifice comunitare; modulul 2 furnizează rezumate de calitate, nonclinice și clinice; modulul 3 furnizează informații chimice, farmaceutice și biologice, modulul 4 furnizează rapoarte nonclinice, iar modulul 5 furnizează rapoartele studiilor clinice. Această prezentare pune în aplicare un format comun pentru toate regiunile CIA ([1]) (Comunitatea Europeană, Statele Unite ale Americii, Japonia). Cele cinci module menționate trebuie prezentate respectându-se cu strictețe formatul, conținutul și sistemul de numerotare definite detaliat în volumul 2 B al avizului pentru solicitanți menționat mai sus.

(3) Prezentarea Documentului Tehnic Comun comunitar este aplicabilă tuturor tipurilor de cereri pentru autorizația de introducere pe piață, indiferent de procedura aplicată (respectiv centralizată, de recunoaștere reciprocă sau națională) și indiferent dacă acestea se bazează pe o cerere completă sau prescurtată. De asemenea, ea se aplică tuturor tipurilor de produse, inclusiv entităților chimice noi (ECN), produselor radiofarmaceutice, derivatelor din plasmă, vaccinurilor, medicamentelor din plante etc.

(4) La întocmirea dosarului pentru autorizația de introducere pe piață, solicitanții trebuie, de asemenea, să ia în considerare indicațiile științifice referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor de uz uman adoptate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) și publicate de Agenția Europeană pentru Evaluarea Produselor Medicamentoase (EMEA) și celelalte indicații comunitare farmaceutice publicate de Comisie în diferitele volume ale Normelor de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană.

(5) În ceea ce privește partea calitativă (chimică, farmaceutică și biologică) a dosarului, sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile generale și capitolele generale, din Farmacopeea Europeană.

(6) Procesul de fabricație trebuie să respecte cerințele Directivei 91/356/CEE a Comisiei de stabilire a principiilor și indicațiilor de bune practici de fabricație (BPF) pentru medicamentele de uz uman ([2]) și cu principiile și indicațiile de BPF, publicate de Comisie în Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană, volumul 4.

(7) În cerere se includ toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea medicamentului în cauză, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile produsului. În special, se furnizează toate detaliile relevante cu privire la orice testare sau probă farmacotoxicologică sau clinică, incompletă sau întreruptă, referitoare la medicamentul în cauză și/sau la probele finalizate privind indicațiile terapeutice care nu sunt cuprinse în cerere.

(8) Toate trialurile clinice realizate pe teritoriul Comunității Europene trebuie să respecte cerințele Directivei 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice privind evaluarea produselor medicamentoase de uz uman ([3]). Pentru a fi luate în considerare la evaluarea unei cereri, trialurile clinice realizate în afara Comunității Europene, care se referă la medicamente destinate utilizării în Comunitatea Europeană, trebuie concepute, aplicate și raportate în conformitate cu buna practică

([1]) Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a medicamentelor de uz uman.
([2]) JO L 193, 17.7.1991, p. 30.
([3]) JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

clinică și principiile etice, pe baza principiilor echivalente dispozițiilor din Directiva 2001/20/CE. Ele se realizează în conformitate cu principiile etice reflectate, de exemplu, în Declarația de la Helsinki.

(9) Studiile (farmacotoxicologice) nonclinice se realizează în conformitate cu dispozițiile referitoare la bunele practici de laborator stabilite de Directiva 87/18/CEE a Consiliului privind armonizarea actelor cu putere de lege și a actelor administrative cu privire la aplicarea principiilor bunelor practici de laborator și verificarea aplicării acestora la testele efectuate asupra substanțelor chimice ([4]) și de Directiva 88/320/CEE a Consiliului privind inspecția și verificarea bunelor practici de laborator (BPL) ([5]).

(10) Statele membre asigură, de asemenea, realizarea tuturor testelor pe animale în conformitate cu Directiva 86/609/CEE a Consiliului din 24 noiembrie 1986 privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre referitoare la protecția animalelor utilizate în scopuri experimentale sau alte scopuri științifice.

(11) Pentru a monitoriza evaluarea raportului beneficiu/risc, toate informațiile noi care nu sunt cuprinse în cererea inițială și toate informațiile referitoare la farmacovigilență se transmit autorității competente. După acordarea unei autorizații de introducere pe piață, orice modificare a datelor din dosar se transmite autorităților competente, în conformitate cu cerințele din Regulamentele (CE) nr. 1084/2003 ([6]) și (CE) nr. 1085/2003 ([7]) ale Comisiei sau, după caz, în conformitate cu dispozițiile naționale și cerințele cuprinse în volumul 9 al Normelor de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană publicate de Comisie.

Prezenta anexă cuprinde patru părți diferite:

— partea I descrie formatul cererii, rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea, prospectul și cerințele de prezentare pentru cererile standard (modulele 1 – 5);

— partea II prevede o derogare pentru „Cererile specifice”, și anume: utilizarea medicală bine stabilită, produse în esență similare, combinațiile fixe, produsele biosimilare, circumstanțele excepționale și cererile mixte (o parte bibliografie și o parte studii proprii);

— partea III abordează „Cerințele referitoare la cererile speciale” pentru medicamentele biologice (dosarul standard pentru plasmă; dosarul standard pentru antigenul vaccinal), produsele radiofarmaceutice, homeopate, medicamentele din plante și pentru medicamentele orfane;

— partea IV abordează „medicamentele pentru terapie avansată” și privește cerințele specifice pentru medicamentele pentru terapie genică (utilizând sistemul autolog sau alogen uman sau sistemul xenogen) și medicamentele pentru terapie celulară, atât de origine umană, cât și de origine animală, și medicamente de transplant xenogen.

PARTEA I

## CERINȚELE DOSARULUI STANDARDIZAT PENTRU AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

1. MODULUL 1: INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

### 1.1. Cuprins

Se furnizează un cuprins exhaustiv al modulelor 1 - 5 ale dosarului depus pentru cererea de autorizație de introducere pe piață.

### 1.2. Formular de cerere

Medicamentul care constituie obiectul cererii se identifică prin denumirea sa și denumirea substanței(lor) active, împreună cu forma farmaceutică, calea de administrare, concentrația și prezentarea finală, inclusiv ambalajul.

([4]) JO L 15, 17.1.1987, p. 29.
([5]) JO L 145, 11.6.1988, p. 35.
([6]) A se vedea pagina 1 din prezentul Jurnal Oficial
([7]) A se vedea pagina 1 din prezentul Jurnal Oficial

Se furnizează numele și adresa solicitantului, împreună cu numele și adresele producătorilor și ale locurilor în care se realizează diferitele etape ale fabricației [inclusiv producătorul produsului finit și producătorul(ii) substanței(lor) active] și, după caz, numele și adresa importatorului.

Solicitantul specifică tipul cererii și, în cazul în care există mostre, le indică.

La datele administrative se anexează copii ale autorizației de fabricație în conformitate cu definiția de la articolul 40, însoțite de o listă a țărilor în care s-a acordat autorizația, copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 11, aprobate de către statele membre, precum și o listă a țărilor în care s-au depus cereri.

Conform indicațiilor din formularul pentru cerere, solicitanții furnizează, inter alia, informații referitoare la medicamentul care face obiectul cererii, baza juridică a cererii, titularul și producătorul(ii) propuși pentru autorizația de introducere pe piață, informații privind statutul medicamentului orfan, avizele științifice și programul de dezvoltare pediatrică.

### 1.3. **Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor**

#### 1.3.1. *Rezumatul caracteristicilor produsului*

Solicitantul propune un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 11.

#### 1.3.2. *Etichetarea și prospectul însoțitor*

Se prezintă un text propus pentru etichetare pentru ambalajul imediat și exterior, precum și pentru prospectul însoțitor. Acestea sunt conforme cu toate elementele obligatorii enumerate în titlul V privind etichetarea medicamentelor de uz uman (articolul 63) și prospectul însoțitor (articolul 59).

#### 1.3.3. *Machete și eșantioane*

Solicitantul prezintă mostre și/sau machete ale ambalajului imediat și exterior, ale etichetelor și prospectelor însoțitoare pentru medicamentul în cauză.

#### 1.3.4. *Rezumate ale caracteristicilor produsului aprobate deja în statele membre*

La datele administrative ale formularului pentru cerere se anexează copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului în conformitate cu articolele 11 și 21, aprobate de către statele membre, după caz, și o listă a țărilor în care s-a depus o cerere.

### 1.4. **Informații cu privire la specialiști**

Conform articolului 12 alineatul (2), specialiștii trebuie să furnizeze rapoarte detaliate ale observațiilor lor cu privire la documentele și informațiile care constituie dosarul pentru autorizația de introducere pe piață și în special cu privire la modulele 3, 4 și 5 (și anume documentația chimică, farmaceutică și biologică, documentația nonclinică și documentația clinică). Specialiștii trebuie să procedeze la o evaluare critică a calității medicamentului și a investigațiilor realizate pe animale și pe oameni și să prezinte toate datele relevante pentru evaluare.

Aceste cerințe se îndeplinesc prin furnizarea unui rezumat global, a unui rezumat detaliat nonclinic (date din studiile realizate pe animale) și a unui rezumat detaliat clinic privind calitatea care se inserează în modulul 2 al dosarului de cerere pentru autorizația de introducere pe piață. În modulul 1 se prezintă o declarație semnată de specialiști, alături de o scurtă descriere a pregătirii, formării și experienței profesionale a acestora. Specialiștii trebuie să dispună de calificări tehnice sau profesionale corespunzătoare. Se declară relațiile profesionale ale specialistului cu solicitantul.

### 1.5. **Cerințe specifice pentru diferite tipuri de cereri**

Cerințele specifice pentru diferite tipuri de cereri sunt prezentate în partea II a prezentei anexe.

1.6. **Evaluarea riscului de mediu**

După caz, cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață includ un rezumat detaliat de evaluare a posibilelor riscuri pe care le prezintă pentru mediu utilizarea și/sau eliminarea medicamentului și conțin propuneri pentru dispoziții cu privire la o etichetare corespunzătoare. Se discută riscul pe care îl prezintă pentru mediu diseminarea medicamentelor care conțin OMG (organisme modificate genetic) în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului ([8]).

Informațiile legate de riscul pentru mediu se prezintă sub forma unui apendice la modulul 1.

Informațiile se prezintă în conformitate cu dispozițiile din Directiva 2001/18/CE, luându-se în considerare toate documentele de orientare publicate de Comisie în relație cu aplicarea directivei sus-menționate.

Aceste informații conțin următoarele:

— o introducere;

— o copie a eventualei (eventualelor) aprobări în scris pentru diseminarea deliberată în mediu a OMG în scopuri legate de cercetare și dezvoltare în conformitate cu partea B a Directivei 2001/18/CE;

— informațiile necesare în temeiul anexelor II - IV la Directiva 2001/18/CE, inclusiv metodele de detectare și identificare, precum și codul unic al OMG, plus orice informații suplimentare referitoare la OMG sau la produsul respectiv, relevante pentru evaluarea riscului pentru mediu;

— un raport de evaluare a riscurilor pentru mediu (ERM) întocmit pe baza informațiilor specificate în anexele III și IV la Directiva 2001/18/CE și în conformitate cu anexa II la Directiva 2001/18/CE;

— luându-se în considerare informațiile de mai sus și ERM, o concluzie care propune o strategie corespunzătoare de gestionare a riscurilor, ce include, cu privire la OMG și produsul în cauză, un plan de monitorizare după introducere pe piață și identificarea tuturor informațiilor specifice care trebuie să figureze în rezumatul caracteristicilor produsului, pe etichetă și în prospectul însoțitor;

— măsuri corespunzătoare pentru informarea publicului.

Se includ semnătura datată a autorului, informații despre pregătirea, formarea și experiența profesională a autorului și o declarație cu privire la relațiile autorului cu solicitantul.

2. MODULUL 2: REZUMATE

Acest modul urmărește să sintetizeze datele chimice, farmaceutice și biologice, datele nonclinice și datele clinice prezentate în modulele 3, 4 și 5 ale dosarului pentru autorizația de introducere pe piață și să furnizeze rapoartele/rezumatele detaliate descrise la articolul 12 din prezenta directivă.

Se aduc în discuție și se analizează punctele critice. Se prezintă rezumate faptice incluzând formate tabelare. Aceste rapoarte furnizează trimiteri încrucișate la formatele tabelare sau la informațiile cuprinse în documentația principală prezentată în modulul 3 (documentația chimică, farmaceutică și biologică), în modulul 4 (documentația nonclinică) și în modulul 5 (documentația clinică).

Informațiile cuprinse în modulul 2 trebuie prezentate respectându-se cu strictețe formatul, conținutul și sistemul de numerotare definite în volumul 2 B din avizul pentru solicitanți. Rezumatele detaliate și rezumatele trebuie să fie conforme cu principiile și cerințele fundamentale stabilite în continuare:

2.1. **Cuprins global**

Modulul 2 conține un cuprins pentru documentația științifică prezentată în modulele 2 – 5.

([8]) JO L 106, 17.4.2001, p. 1.

2.2. **Introducere**

Se furnizează informații cu privire la clasa farmacologică, modul de acțiune și utilizarea clinică propusă a medicamentului pentru care se solicită autorizația de introducere pe piață.

2.3. **Rezumat global de calitate**

Într-un rezumat global de calitate se prezintă o analiză a informațiilor referitoare la datele chimice, farmaceutice și biologice.

Se subliniază parametrii și punctele cheie critice referitoare la aspectele calitative, precum și justificarea în cazurile în care nu se respectă indicațiile relevante. Acest document are aceeași sferă de aplicare și același plan ca informațiile detaliate corespunzătoare prezentate în modulul 3.

2.4. **Rezumat detaliat nonclinic**

Este necesară o evaluare integrată și critică a evaluării medicamentului la animale/*in vitro*. Se includ analiza și justificarea strategiei de testare și a abaterilor de la indicațiile relevante.

Cu excepția medicamentelor biologice, se include o evaluare a impurităților și a produselor de degradare, alături de efectele farmacologice și toxicologice potențiale ale acestora. Se analizează implicațiile tuturor diferențelor de chiralitate, formă chimică și profil al impurităților dintre compusul utilizat în studiile nonclinice și produsul care urmează să se introducă pe piață.

Pentru medicamentele biologice, se evaluează comparabilitatea dintre materialul utilizat în studiile nonclinice, studiile clinice și medicamentul destinat introducerii pe piață.

Orice excipient nou face obiectul unei evaluări de siguranță specifice.

Se definesc caracteristicile medicamentului, demonstrate de studiile nonclinice, și se analizează implicațiile rezultatelor pentru siguranța medicamentului pentru utilizarea clinică destinată oamenilor.

2.5. **Rezumat detaliat clinic**

Rezumatul detaliat clinic are ca obiectiv furnizarea unei analize critice a datelor clinice incluse în rezumatul clinic și modulul 5. Se prezintă procedura experimentării clinice a medicamentului, inclusiv conceptul studiului critic, deciziile referitoare la studii și realizarea acestora din urmă.

Se furnizează o scurtă descriere a concluziilor clinice, inclusiv a limitărilor importante, precum și o evaluare a beneficiilor și riscurilor pe baza concluziilor studiilor clinice. Este necesară o interpretare a modului în care rezultatele cu privire la eficacitate și siguranță justifică doza propusă și indicațiile țintă, precum și o evaluare a modului în care rezumatul caracteristicilor produsului și celelalte abordări vor optimiza utilitatea și vor gestiona riscurile.

Se explică aspectele legate de eficacitate sau siguranță întâlnite pe parcursul experimentării și problemele nerezolvate.

2.6. **Rezumat nonclinic**

Rezultatele studiilor de farmacologie, farmacocinetică și toxicologie realizate pe animale/*in vitro* se furnizează sub formă de rezumate faptice scrise și tabelare, care se prezintă în ordinea următoare:

— Introducere

— Rezumat scris de farmacologie

— Rezumat tabelar de farmacologie

— Rezumat scris de farmacocinetică

— Rezumat tabelar de farmacocinetică

— Rezumat scris de toxicologie

— Rezumat tabelar de toxicologie.

2.7. **Rezumat clinic**

Se prezintă un raport faptic de sinteză detaliat al informațiilor clinice cu privire la medicamentul inclus în modulul 5. Acesta include rezultatele tuturor studiilor de biofarmaceutică, ale studiilor de farmacologie clinică și ale studiilor de eficacitate și siguranță. Pentru fiecare studiu este necesar un rezumat.

Informațiile clinice în rezumat se prezintă în ordinea următoare:

— Rezumatul studiilor de biofarmaceutică și al metodelor analitice asociate

— Rezumatul studiilor de farmacologie clinică

— Rezumatul studiilor de eficacitate clinică

— Rezumatul studiilor de siguranță clinică

— Rezumate ale diferitelor studii

3. MODULUL 3: INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE PENTRU MEDICAMENTELE CARE CONȚIN SUBSTANȚE CHIMICE ȘI/SAU BIOLOGICE ACTIVE

3.1. **Format și prezentare**

Planul general al modulului 3 este după cum urmează:

— Cuprins

— Corpul de date

— *Substanță activă*

Informații generale

— Nomenclator

— Structură

— Proprietăți generale

Fabricație

— Producătorul(ii)

— Descrierea procedeului de fabricație și controalele procesului de fabricație

— Controlul materialelor

— Controalele etapelor critice și ale produselor intermediare

— Validarea și/sau evaluarea procesului

— Dezvoltarea procesului de fabricație

Caracterizare

— Elucidarea structurii și a altor caracteristici

— Impurități

Controlul substanței active

— Specificație

— Proceduri analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Justificarea specificației

Standarde sau materiale de referință

Sistem de închidere a recipientului

Stabilitate

— Rezumatul și concluziile privind stabilitatea

— Protocolul de stabilitate postaprobare și angajamentul referitor la stabilitate

— Date referitoare la stabilitate

— *Medicamentul finit*

Descrierea și compoziția medicamentului

Dezvoltarea farmaceutică

— Componentele medicamentului
  — Substanța activă
  — Excipienți
— Medicamentul
  — Dezvoltarea formulării
  — Supradozări
  — Proprietățile fizico-chimice și biologice
— Dezvoltarea procesului de fabricație
— Sistemul de închidere a recipientului
— Atributele microbiologice
— Compatibilitate

Fabricație

— Producătorul(ii)
— Formula loturilor
— Descrierea procedeului de fabricație și controalele procesului de fabricație
— Controalele etapelor critice și ale produselor intermediare
— Validarea și/sau evaluarea procesului

Controlul excipienților

— Specificații
— Proceduri analitice
— Validarea procedurilor analitice
— Justificarea specificațiilor
— Excipienți de origine umană sau animală
— Excipienți noi

Controlul medicamentului finit

— Specificație/Specificații
— Proceduri analitice
— Validarea procedurilor analitice
— Analizele loturilor
— Caracterizarea impurităților
— Justificarea specificației/specificațiilor

Standarde sau materiale de referință

Sistem de închidere a recipientului

Stabilitate

— Rezumatul și concluziile privind stabilitatea
— Protocolul de stabilitate postaprobare și angajamentul referitor la stabilitate
— Date referitoare la stabilitate

— *Apendice*
  — Instalații și echipamente (doar pentru medicamente biologice)
  — Evaluarea siguranței agenților adventiționali
  — Excipienți

— *Informații comunitare suplimentare*

— Schema de validare a procesului pentru medicament

— Dispozitivul medical

— Certificatul/certificatele de conformitate

— Medicamentele care conțin sau folosesc în procesul de fabricație materiale de origine animală și/sau umană (procedură EST)

— Referințe din literatură

3.2. **Cuprins: principii și cerințe fundamentale**

(1) Datele chimice, farmaceutice și biologice furnizate includ, pentru substanța(le) activă(e) și pentru produsul finit, toate informațiile relevante cu privire la: elaborare, procesul de fabricație, caracterizare și proprietăți, operații și cerințe referitoare la controlul calității, stabilitate, precum și o descriere a compoziției și prezentarea medicamentului finit.

(2) Se furnizează două grupuri principale de informații, referitoare la substanța(le) activă(e), respectiv la medicamentul finit.

(3) În plus, acest modul furnizează informații detaliate cu privire la materialele de bază și materiile prime utilizate în cadrul operațiilor de fabricație a substanței(lor) active și la excipienții încorporați în formularea medicamentului finit.

(4) Toate procedurile și metodele utilizate pentru fabricarea și controlul substanței active și ale medicamentului finit se descriu suficient de detaliat pentru a permite repetarea acestora în cadrul analizelor de control realizate la cererea autorității competente. Toate metodele de analiză corespund stadiului evoluției științei din momentul respectiv și sunt validate. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Pentru metodele analitice incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) și la capitolul (capitolele) generale.

(5) Monografiile din Farmacopeea Europeană se aplică tuturor substanțelor, preparatelor și formelor farmaceutice prezentate în aceasta. În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naționale.

Cu toate acestea, în cazul în care o materie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea unui stat membru a fost preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurități ce nu sunt controlate în monografia farmacopeei, trebuie să se declare impuritățile respective și limitele maxime admise ale acestora și să se descrie o metodă corespunzătoare de analiză. În cazurile în care o specificație dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru ar putea să fie insuficientă pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita titularului autorizației de introducere pe piață mai multe specificații corespunzătoare. Autoritățile competente informează autoritățile responsabile de farmacopeea în cauză. Deținătorul autorizației de introducere pe piață prezintă autorităților responsabile de farmacopeea în cauză detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

Pentru metodele analitice incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) și la capitolul (capitolele) generale.

(6) În cazul în care materialele de bază și materiile prime, substanța(le) activă(e) sau excipientul (excipienții) nu sunt descriși nici în Farmacopeea Europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, este acceptabilă respectarea monografia unei țări terțe. În asemenea cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de validarea metodelor analitice cuprinse în monografie și, după caz, de o traducere.

(7) În cazul în care substanța activă și/sau materialele de start și materiile prime sau excipientul (excipienții) fac obiectul unei monografii din Farmacopeea Europeană, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate care, în cazul în care este acordat de către Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și Îngrijirea Sănătății, trebuie prezentat în secțiunea corespunzătoare din acest modul. Se consideră că aceste certificate de conformitate a monografiei din Farmacopeea Europeană înlocuiesc datele relevante din secțiunile corespunzătoare descrise în acest modul. Producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricație nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și Îngrijirea Sănătății.

(8) Pentru o substanță activă bine definită, producătorul substanței active sau solicitantul poate transmite

(i) descrierea detaliată a procesului de fabricație,

(ii) controlul calității pe parcursul procesului de fabricație și

(iii) validarea procesului

într-un document separat adresat direct autorităților competente de către producătorul substanței active sub forma unui dosar standard al substanței active.

Cu toate acestea, în acest caz, producătorul pune la dispoziția solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru medicamentul în cauză. Fabricantul confirmă, în scris, solicitantului că asigură producerea unor loturi constante și faptul că procesul de fabricație sau specificațiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele și informațiile care vin în sprijinul cererii pentru o astfel de modificare trebuie prezentate autorităților competente; de asemenea, aceste documente și informații se furnizează solicitantului, în cazul în care ele privesc partea deschisă a dosarului standard al substanței active.

(9) Măsuri specifice referitoare la prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme bovine (materiale provenind de la rumegătoare): în fiecare etapă a procesului de fabricație, solicitantul trebuie să demonstreze conformitatea materialelor utilizate cu nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*. Demonstrarea conformității cu nota pentru Îndreptar menționată mai sus se poate face fie, de preferință, printr-un certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană care a fost acordat de către Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și Îngrijirea Sănătății, fie prin furnizarea de date științifice care să justifice această conformitate.

(10) Pentru agenții adventiționali, trebuie prezentate informații care să evalueze riscul cu privire la contaminarea potențială cu agenți adventiționali, indiferent dacă aceștia sunt nevirali sau virali, în conformitate cu indicațiile relevante precum și cu monografia generală și capitolul general din Farmacopeea Europeană.

(11) Eventualele aparaturi și echipamente speciale utilizate în oricare dintre etapele procesului de fabricație și operațiunilor de control ale medicamentului se descriu suficient de detaliat.

(12) Dacă, în conformitate cu articolul 1 alineatul (8) al doilea paragraf sau cu articolul 1 alineatul (9) al doilea paragraf din Regulamentul (UE) 2017/745 al Parlamentului European și al Consiliului ([9]), un produs este reglementat prin prezenta directivă, dosarul autorizației de introducere pe piață include, dacă sunt disponibile, rezultatele evaluării conformității părții de dispozitiv cu cerințele generale relevante privind siguranța și performanța prevăzute în anexa I la regulamentul menționat care figurează în declarația de conformitate UE a producătorului sau în certificatul relevant eliberat de un organism notificat care permite producătorului să aplice marcajul CE pe dispozitivul medical.

([9]) Regulamentul (UE) 2017/745 al Parlamentului European și al Consiliului din 5 aprilie 2017 privind dispozitivele medicale, de modificare a Directivei 2001/83/CE, a Regulamentului (CE) nr. 178/2002 și a Regulamentului (CE) nr. 1223/2009 și de abrogare a Directivelor 90/385/CEE și 93/42/CEE ale Consiliului (JO L 117, 5.5.2017, p. 1).

Dacă dosarul nu include rezultatele evaluării conformității menționate la primul paragraf și dacă, pentru evaluarea conformității dispozitivului, în cazul în care este utilizat separat, este necesară implicarea unui organism notificat în conformitate cu Regulamentul (UE) 2017/745, autoritatea cere solicitantului să furnizeze un aviz cu privire la conformitatea părții dispozitivului cu cerințele generale relevante privind siguranța și performanța prevăzute în anexa I la regulamentul menționat, emis de către un organism notificat desemnat în conformitate cu regulamentul menționat pentru tipul de dispozitiv în cauză.

3.2.1. *Substanța sau substanțele active*

3.2.1.1. Informații generale referitoare la materialele de start și materiile prime

a) Se furnizează informații cu privire la nomenclatura substanței active, inclusiv denumirea comună internațională (DCI), denumirea din Farmacopeea Europeană și, după caz, denumirea (denumirile) chimică(e).

Se furnizează formula structurală, inclusiv stereochimia relativă și absolută, structura moleculară și masa moleculară relativă. Pentru medicamentele biotehnologice se furnizează, dacă e cazul, secvența schematică a aminoacizilor și masa moleculară relativă.

Se furnizează o listă a proprietăților fizico-chimice și a altor proprietăți relevante ale substanței active, inclusiv activitatea biologică pentru medicamentele biologice.

b) În sensul prezentei anexe, prin materiale de start se înțeleg toate materialele din care se produce sau se extrage substanța activă.

În cazul medicamentelor biologice, materiale de start înseamnă orice substanță de origine biologică, cum ar fi microorganisme, organe și țesuturi de origine vegetală sau animală, celule sau fluide (inclusiv sânge sau plasmă) de origine umană sau animală și construcții celulare biotehnologice (substraturi celulare, indiferent dacă sunt recombinante sau nu, inclusiv celule primare).

Un medicament biologic reprezintă un produs a cărui substanță activă este o substanță biologică. O substanță biologică reprezintă o substanță produsă de o sursă biologică sau care este extrasă din aceasta, care pentru caracterizarea sa și pentru determinarea calității sale necesită o combinație de analize fizico-chimice-biologice, împreună cu procesul de producție și controlul acesteia. Următoarele produse se consideră medicamente biologice: medicamentele imunologice și medicamentele pe bază de sânge uman și plasmă umană în sensul definițiilor de la articolul 1 alineatul (4), respectiv alineatul (10); medicamentele care se încadrează în domeniul de aplicare al părții A din anexa la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93; medicamentele pentru terapie avansată definite în partea IV din prezenta anexă.

Toate celelalte substanțe utilizate pentru fabricarea sau extragerea substanței(lor) active dar din care substanța în cauză nu este derivată direct, cum ar fi reactivii, mediile de cultură, serul de embrion bovin, aditivii și tampoanele utilizate în cromatografie etc., se consideră drept materii prime.

3.2.1.2. Procesul de fabricație a substanței(lor) active

a) Descrierea procesului de fabricație a substanței(lor) active reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței active. Pentru a descrie într-un mod adecvat procesul de fabricație și controlul procesului, trebuie furnizate informațiile corespunzătoare stabilite în indicațiile publicate de agenție.

b) Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței (substanțelor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații care să demonstreze că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

Se enumeră materiile prime și, de asemenea, se prezintă documente care să ateste calitatea și controalele acestora.

Se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de fabricare și testare.

c) Pentru medicamentele biologice se aplică următoarele cerințe suplimentare.

Se face o descriere a originii și istoricului materialelor de start, care se atestă cu documente.

În ceea ce privește măsurile specifice pentru prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul trebuie să demonstreze că substanța activă respectă nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor veterinare și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Atunci când se utilizează bănci de celule, se atestă menținerea caracteristicilor celulare neschimbate la nivelul de pasaj utilizat pentru fabricație și dincolo de acesta.

Materialele de însămânțare, băncile de celule, fondurile de ser și plasmă și alte materiale de origine biologică și, ori de câte ori este posibil, materialele din care sunt derivate se analizează pentru determinarea agenților adventiționali.

În cazul în care prezența unor agenți adventiționali, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul corespunzător se utilizează numai în cazul în care prelucrarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora și acest lucru este validat.

Ori de câte ori este posibil, fabricarea vaccinurilor se realizează cu un sistem de serii de însămânțare și bănci de celule stabilite. Pentru vaccinurile bacteriene și virale, se demonstrează caracteristicile agentului infecțios pe materialul de însămânțare. În afară de aceasta, pentru vaccinurile vii, se demonstrează stabilitatea caracteristicilor de atenuare a microorganismului pe materialul de însămânțare; în cazul în care această dovadă nu este suficientă, caracteristicile de atenuare a microorganismului se demonstrează și în timpul producției.

Pentru medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, se descriu și se atestă cu documente originea, criteriile și metodele pentru colectarea, transportul și păstrarea materialului de start în conformitate cu dispozițiile prevăzute în partea III a prezentei anexe.

Se descriu instalațiile și echipamentele.

d) În fiecare etapă critică se realizează analize și se elaborează criterii de acceptare și, după caz, se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul produselor intermediare și validarea procesului și/sau la studiile de evaluare.

e) În cazul în care prezența unor agenți adventiționali, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul corespunzător se utilizează numai în cazul în care prelucrarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora și acest lucru este validat în secțiunea care tratează subiectul evaluării siguranței virale.

f) Se furnizează o descriere și o analiză a modificărilor importante aduse procesului de fabricație în timpul elaborării și/sau locului de fabricație a substanței active.

3.2.1.3. Caracterizarea substanței (substanțelor) active

Se furnizează date care pun în evidență structura și alte caracteristici ale substanței(lor) active.

Se prezintă confirmarea structurii substanței(lor) active pe baza oricăror metode fizico-chimice și/sau biologice, precum și informații referitoare la impurități.

3.2.1.4. Controlul substanței (substanțelor) active

Se furnizează informații detaliate cu privire la specificațiile utilizate pentru controlul de rutină al substanței(lor) active, justificarea alegerii acestor specificații, metodele de analiză și validarea acestora.

Se prezintă rezultatele controalelor desfășurate pe loturi individuale produse pe parcursul procesului de obținere.

3.2.1.5. Standarde sau materiale de referință

Preparatele de referință și normele pentru acestea se identifică și se descriu detaliat. Dacă este relevant, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din Farmacopeea Europeană.

3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere al substanței active

Se furnizează o descriere a recipientului și a sistemului (sistemelor) de închidere ale substanței active.

3.2.1.7. Stabilitatea substanței (substanțelor) active

a) Se face sinteza tipurilor de studii realizate, a protocoalelor utilizate și a rezultatelor studiilor

b) Se prezintă, într-un format corespunzător, rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, inclusiv informații cu privire la metodele analitice utilizate pentru a genera datele și validarea acestor metode.

c) Se furnizează protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate.

3.2.2. *Medicamentul finit*

3.2.2.1 Descrierea și compoziția medicamentului finit

Se furnizează o descriere a medicamentului finit și a compoziției acestuia. Informațiile includ descrierea formei farmaceutice și a compoziției, cu toate componentele medicamentului finit, cantitatea acestora per unitate, funcția componentelor următoare:

— substanța (substanțele) activă (active);

— componenta(ele) excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, îngroșători, emulgatori, substanțe aromatice și aromatizante etc.;

— componentele învelișului exterior al medicamentelor (capsule tari, capsule moi, capsule rectale, drajeuri, comprimate filmate etc.), destinate ingerării sau administrării pacientului pe altă cale;

— la aceste informații se adaugă orice alte date relevante referitoare la tipul de recipient și, după caz, la modul de închidere al acestuia, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează medicamentul și care se livrează împreună cu acesta.

„Terminologia uzuală” ce urmează să se utilizeze la descrierea componentelor medicamentelor, reprezintă, prin derogare de la aplicarea celorlalte dispoziții de la articolul 8 alineatul (3) litera (c):

— pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;

— pentru alte substanțe, denumirea comună internațională (DCI) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, sau, în lipsa acesteia, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire comună internațională sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;

— pentru coloranți, identificarea prin codul „E” stabilit care le-a fost atribuit de Directiva 78/25/CEE a Consiliului din 12 decembrie 1977 privind apropierea legislațiilor statelor membre cu privire la materiile colorante care pot fi adăugate în produsele medicamentoase ([10]) și/sau în Directiva 94/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 30 iunie 1994 privind coloranții autorizați pentru utilizarea în produsele alimentare ([11]).

Pentru a furniza „compoziția cantitativă” a substanțelor active din medicamentele finite, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se precizeze, pentru fiecare substanță activă, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe doză standard fie pe unitate de masă sau volum.

Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt desemnate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, în cazul în care este necesar sau relevant, cu ajutorul masei entității sau entităților active ale moleculei.

([10]) JO L 11, 14.1.1978, p. 18.
([11]) JO L 237, 10.9.1994, p. 13.

Pentru medicamentele ce conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri pentru obținerea autorizației de introducere pe piață într-un stat membru, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa entității sau entităților active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor medicamentelor, autorizate ulterior în statele membre, se stabilește în același mod pentru aceeași substanță activă.

Unitățile de activitate biologică se utilizează la substanțele care nu pot fi definite molecular. În cazul în care o unitate internațională de activitate biologică a fost definită de către Organizația Mondială a Sănătății, se utilizează această unitate. În cazul în care nu există o unitate internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informații clare cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea Europeană.

3.2.2.2. Dezvoltare farmaceutică

Prezentul capitol este consacrat informațiilor cu privire la studiile de dezvoltare realizate pentru a stabili dacă forma dozării, formularea, procesul de fabricație, sistemul de închidere a recipientului, atributele microbiologice și instrucțiunile de utilizare sunt adecvate pentru utilizarea prevăzută specificată în dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață.

Studiile descrise în prezentul capitol sunt distincte de analizele de control de rutină realizate în conformitate cu specificațiile. Se identifică și se descriu parametrii critici ai formulării și ai atributelor procesului care influențează reproductibilitatea loturilor, performanțele medicamentului și calitatea medicamentului. După caz, datele suplimentare coroboratoare trebuie indicate prin trimitere la capitolele relevante din modulul 4 (rapoartele studiilor nonclinice) și din modulul 5 (rapoartele studiilor clinice) din dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață.

a) Se prezintă documente care să ateste compatibilitatea substanței active cu excipienții și caracteristicile fizico-chimice esențiale ale substanței active care pot influența performanța produsului finit sau compatibilitatea dintre diferitele substanțe în cazul produselor combinate.

b) Se prezintă documente care să ateste alegerea excipienților, în special cu privire la funcțiile și concentrația fiecăruia dintre aceștia.

c) Se furnizează o descriere a produsului finit, luând în considerare calea de administrare și utilizarea propuse.

d) Se justifică eventualele supradozări admisibile din formulare (formulări).

e) În ceea ce privește proprietățile fizico-chimice și biologice, se analizează și se prezintă documente care să justifice toți parametrii relevanți pentru performanța produsului finit.

f) Se indică selecția și optimizarea procesului de fabricație, precum și diferențele dintre procesul/procesele de fabricație utilizat(e) pentru a produce loturi clinice esențiale și procesul utilizat pentru fabricarea medicamentului finit propus.

g) Se prezintă documente care să ateste caracterul corespunzător al recipientului și al sistemului de închidere ale recipientului utilizate pentru păstrarea, transportul și utilizarea medicamentului finit. Ar putea să fie necesar să se ia în considerare o eventuală interacțiune dintre medicamentul și ambalaj.

h) Se prezintă documente care să ateste atributele microbiologice ale formei de dozare referitoare la produsele sterile și nesterile în conformitate cu prescripțiile din Farmacopeea Europeană.

i) Pentru a furniza informații adecvate și coroboratoare pentru etichetare, se prezintă documente care să ateste compatibilitatea produsului finit cu diluantul/diluanții de reconstituire sau dispozitivele de dozare.

3.2.2.3. Procesul de fabricație a medicamentului finit

a) Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea pentru obținerea autorizației de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (d), se proiectează astfel încât să ofere o imagine corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.

În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

— menționarea diferitelor etape de fabricație, inclusiv controalele procesului și criteriile de acceptare, astfel încât să se poată aprecia dacă procesele utilizate în fabricația formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o modificare adversă a componentelor;

— pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit;

— studiile experimentale care validează procesul de fabricație, în cazul în care nu se utilizează o metodă standard de fabricație sau în cazul în care metoda de fabricație este periculoasă pentru produs;

— pentru medicamentele sterile, detalii cu privire la procesele de sterilizare și/sau procedeele aseptice utilizate;

— rețeta de fabricație detaliată a lotului.

Se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de fabricare și testare.

b) Se includ informații referitoare la analizele de control care ar putea fi realizate în etapele intermediare ale procesului de fabricație în vederea asigurării consecvenței procesului de producție.

Aceste analize sunt esențiale pentru verificarea conformității medicamentului cu formula, în cazul în care, în mod excepțional, solicitantul propune o metodă analitică pentru testarea produsului finit care nu include determinarea tuturor substanțelor active (sau a tuturor componentelor excipienților care îndeplinesc aceleași condiții ca substanțele active).

Același lucru este valabil în situația în care controlul calității produsului finit depinde de analizele de control intermediar, în special în cazul în care medicamentul este definit în principal prin metoda de preparare a acestuia.

c) Se furnizează descrierea, documentația și rezultatele studiilor de validare pentru etapele critice sau pentru studiile critice utilizate în procesul de fabricație.

3.2.2.4. Controlul excipienților

a) Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței(lor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații care să demonstreze că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

Coloranții îndeplinesc, în toate cazurile, cerințele Directivei 78/25/CEE și/sau ale Directivei 94/36/CE. În plus, coloranții îndeplinesc criteriile de puritate stabilite în Directiva 95/45/CE, modificată.

b) Pentru fiecare excipient, se prezintă detaliat specificațiile și justificările acestora. Procedurile analitice se descriu și se validează într-un mod adecvat.

c) Se acordă o atenție deosebită excipienților de origine umană sau animală.

În ceea ce privește măsurile specifice pentru prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul trebuie să demonstreze și pentru excipienți că medicamentul respectă nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor veterinare și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Demonstrarea conformității cu nota pentru Îndreptar menționată anterior se poate face fie, de preferință, prin prezentarea unui certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare referitoare la encefalopatiile spongiforme transmisibile din Farmacopeea Europeană, fie prin furnizarea de date științifice care să justifice această conformitate.

d) Excipienți noi:

Pentru un excipient/excipienții utilizat/utilizați pentru prima dată într-un medicament sau pe o cale de administrare nouă, se furnizează detalii complete cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri încrucișate la datele privind siguranța coroboratoare, atât nonclinice, cât și clinice, în conformitate cu formatul pentru substanța activă descris anterior.

Se prezintă un document care conține informațiile chimice, farmaceutice și biologice detaliate. Formatul acestor informații respectă aceeași ordine pe care o respectă capitolul consacrat substanței(lor) active din modulul 3.

Informațiile despre un excipient nou/excipienți noi pot fi prezentate sub forma unui document autonom ce urmează formatul descris la punctele anterioare. În cazul în care solicitantul diferă de producătorul excipientului nou, documentul autonom menționat anterior trebuie pus la dispoziția solicitantului spre a fi prezentat autorității competente.

Informații suplimentare despre studiile de toxicitate pentru excipientul nou se furnizează în modulul 4 al dosarului.

În modulul 5 se furnizează studii clinice.

3.2.2.5. Controlul medicamentului finit

Pentru controlul medicamentului finit, un lot de medicament finit conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de material și au suferit aceeași serie de operații în procesul de fabricație și/sau sterilizare sau, pentru un proces de producție continuu, toate unitățile obținute într-un termen dat.

Cu excepția cazului în care există o justificare corespunzătoare, abaterea maximă acceptabilă pentru conținutul de substanță activă din produsul finit este mai mică sau egală cu ± 5 % în momentul fabricației.

Se furnizează informații detaliate cu privire la specificații (eliberare și termen de valabilitate), justificarea pentru alegerea acestora, metodele de analiză și validarea lor.

3.2.2.6. Standarde sau materiale de referință

Se identifică și se descriu detaliat preparatele și normele de referință utilizate pentru testarea medicamentului finit, în cazul în care nu s-au prezentat deja în secțiunea referitoare la substanța activă.

3.2.2.7. Recipientul și sistemul de închidere ale medicamentului finit

Se furnizează o descriere a recipientului și a sistemului/sistemelor de închidere, inclusiv identitatea fiecăruia dintre ambalajele imediate și specificațiile acestora. Specificațiile includ descrierea și identificarea. După caz, se includ metode non-farmaceutice (validate).

Pentru ambalajele exterioare nefuncționale, se furnizează numai o descriere succintă. Pentru ambalajele exterioare funcționale, se furnizează informații suplimentare.

3.2.2.8. Stabilitatea medicamentului finit

a) se sintetizează tipurile de studii realizate, protocoalele utilizate și rezultatele studiilor;

b) se prezintă, într-un format corespunzător, rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, inclusiv informațiile cu privire la metodele analitice utilizate pentru a genera datele și validarea acestor metode; pentru vaccinuri, după caz, se furnizează informații cu privire la stabilitatea cumulativă;

c) se furnizează protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate.

4. MODULUL 4: RAPOARTE NONCLINICE

4.1. **Format și prezentare**

Planul general al modulului 4 este după cum urmează:

— Cuprins
— Rapoartele studiilor
  — *Farmacologie*
    — Farmacodinamică primară
    — Farmacodinamică secundară
    — Farmacologie de siguranță
    — Interacțiuni farmacodinamice
  — *Farmacocinetică*
    — Metode analitice și rapoarte de validare
    — Absorbție
    — Distribuire
    — Metabolism
    — Excreție
    — Interacțiuni farmacocinetice (nonclinice)
    — Alte studii de farmacocinetică
  — *Toxicologie*
    — Toxicitatea după doza unică
    — Toxicitatea după doză repetată
    — Genotoxicitate
      — In vitro
      — *In vivo* (inclusiv evaluări toxicocinetice coroboratoare)
    — Carcinogenicitate
      — Studii pe termen lung
      — Studii pe termen scurt sau mediu
      — Alte studii
    — Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării
      — Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce
      — Dezvoltarea embrio-fetală
      — Dezvoltarea prenatală și postnatală
      — Studiile în care puii (animale tinere) se tratează și/sau se evaluează suplimentar
    — Toleranță locală
  — *Alte studii de toxicitate*
    — Antigenitate
    — Imunotoxicitate
    — Studii privind mecanismele
    — Dependență
    — Metaboliți
    — Impurități
    — Altele
    — Referințe din literatură

4.2. **Cuprins: principii și cerințe fundamentale**

Se acordă o atenție deosebită următoarelor elemente selectate.

(1) Testele toxicologice și farmacologice trebuie să indice:

a) toxicitatea potențială a produsului și orice efecte toxice periculoase sau nedorite care pot apărea la oameni în condițiile propuse de utilizare; se recomandă determinarea acestora în raport cu starea patologică în cauză;

b) proprietățile farmacologice ale produsului, atât în relație calitativă, cât și în relație cantitativă cu utilizarea propusă la om. Toate rezultatele trebuie să fie viabile și să aibă aplicabilitate generală. Ori de câte ori este cazul, se utilizează metode matematice și statistice pentru conceperea metodelor experimentale și pentru evaluarea rezultatelor.

În afară de aceasta, este necesar să se ofere clinicienilor informații cu privire la potențialul terapeutic și toxicologic al produsului.

(2) Pentru medicamentele biologice, ca medicamentele imunologice și medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, s-ar putea să fie necesară adaptarea dispozițiilor din prezenta parte la fiecare produse în parte; în consecință, solicitantul justifică programul de testare efectuat.

La stabilirea programului de testare, se iau în considerare următoarele:

toate testele care necesită administrarea repetată a produsului se elaborează luându-se în considerare posibilitatea formării de anticorpi și a efectelor interferenței acestora;

se iau în considerare examinarea funcției de reproducere, a toxicității embrionare/fetale și perinatale, a potențialului mutagen și a potențialului cancerigen. În cazul în care sunt incriminate alte componente decât substanța(ele) activă(e), validarea eliminării acestora poate înlocui studiul.

(3) Se investighează proprietățile toxicologice și farmacocinetice ale unui excipient utilizat pentru prima dată în domeniul farmaceutic.

(4) În cazul în care există posibilitatea unei degradări considerabile în timpul păstrării medicamentului, trebuie să se ia în considerare toxicologia produselor de degradare.

4.2.1. *Farmacologie*

Studiul de farmacologie urmează două linii distincte de abordare.

— În primul rând, acțiunile legate de utilizarea terapeutică se investighează și se descriu în detaliu. În cazul în care este posibil, se utilizează teste recunoscute și validate, atât *in vivo*, cât și *in vitro*. Tehnicile experimentale noi trebuie descrise detaliat, astfel încât să permită reproducerea acestora. Rezultatele se exprimă sub formă cantitativă, utilizând, de exemplu, curbele doză-efect, curbele timp-efect etc. Ori de câte ori este posibil, se fac comparații cu o substanță sau cu substanțe cu o acțiune terapeutică similară.

— În al doilea rând, solicitantul investighează efectele farmacodinamice potențiale indezirabile ale substanței asupra funcțiilor fiziologice. Aceste investigații se realizează la doze în intervalul terapeutic anticipat și peste acesta. Trebuie să se facă o descriere amănunțită a metodelor experimentale, cu excepția cazului în care acestea sunt metode standard, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora, iar investigatorul trebuie să stabilească validitatea acestora. În cazul în care există suspiciuni cu privire la modificările răspunsurilor care rezultă în urma administrării repetate a substanței, acestea trebuie investigate.

Pentru interacțiunea farmacodinamică a medicamentelor, premisele farmacologice sau indicațiile efectului terapeutic pot sugera teste pentru combinațiile de substanțe active. În primul caz, studiul farmacodinamic evidențiază acele interacțiuni care ar putea crea o combinație valoroasă în întrebuințarea terapeutică. În al doilea caz, în cazul în care justificarea științifică a combinației se obține prin experimentare terapeutică, investigația stabilește dacă este posibilă demonstrarea efectelor anticipate ale combinației pe animale și se investighează, cel puțin, importanța oricăror efecte colaterale.

4.2.2. *Farmacocinetică*

Farmacocinetica reprezintă studiul traseului substanței active și al metaboliților acesteia în interiorul organismului și cuprinde studiul absorbției, distribuției, metabolismului (biotransformării) și excretării substanțelor respective.

Studiul acestor faze diferite se poate realiza în principal prin metode fizice, chimice sau eventual biologice, precum și prin observarea activității farmacodinamice normale a substanței în cauză.

Informațiile referitoare la distribuție și eliminare sunt necesare în toate situațiile în care aceste date sunt indispensabile pentru determinarea dozajului la oameni și pentru substanțele chemoterapeutice (antibiotice etc.) și substanțele a căror întrebuințare depinde de efectele lor nefarmacodinamice (de exemplu numeroși agenți de diagnostic etc.).

De asemenea, se pot realiza studii *in vitro*, cu avantajul utilizării de material uman în scopul comparării cu elemente de origine animală (adică fixare proteică, metabolism, interacțiune între medicamente).

Este necesară investigația farmacocinetică a tuturor substanțelor active din punct de vedere farmacologic. Pentru combinațiile noi de substanțe cunoscute, care au fost investigate în conformitate cu dispozițiile prezentei directive, s-ar putea să nu fie necesare investigații farmacocinetice, în cazul în care testele de toxicitate și experimentarea terapeutică justifică omiterea acestora.

Programul farmacocinetic trebuie conceput astfel încât să permită compararea și extrapolarea dintre animal și uman.

4.2.3. *Toxicologie*

a) Toxicitatea după doză unică

Un test de toxicitate după doza unică înseamnă un studiu calitativ și cantitativ al reacțiilor toxice care pot să apară în urma unei singure administrări a substanței sau substanțelor active conținute în medicamentul în cauză, în proporția și starea fizico-chimică în care sunt prezente în produsul efectiv.

Testul de toxicitate după doza unică trebuie să se realizeze în conformitate cu indicațiile relevante publicate de agenție.

b) Toxicitatea după doză repetată

Scopul testelor de toxicitate după doză repetată este evidențierea modificărilor fiziologice și/sau anatomopatologice induse de administrarea repetată a substanței active sau a unei combinații de substanțe active studiate și determinarea relației dintre modificările respective și dozele administrate.

În general, se preferă realizarea a două teste: unul pe termen scurt, care durează între două și patru săptămâni, și altul pe termen lung. Durata celui din urmă depinde de condițiile utilizării clinice. Scopul acestuia este descrierea efectelor indezirabile potențiale cărora trebuie să li se acorde atenție în cadrul studiilor clinice. Durata este definită în indicațiile relevante publicate de agenție.

c) Genotoxicitatea

Studiul potențialului mutagen și clastogen are ca scop evidențierea modificărilor pe care le poate provoca o substanță în materialul genetic al indivizilor sau al celulelor. Substanțele mutagene pot prezenta un risc pentru sănătate, dat fiind faptul că expunerea la o substanță mutagenă prezintă riscul inducerii mutației în celulele de reproducere, cu posibilitatea de dereglări ereditare, precum și riscul mutațiilor somatice, incluzându-le pe cele care conduc la cancer. Aceste studii sunt obligatorii pentru orice substanță nouă.

d) Carcinogenitatea

În mod normal, sunt necesare teste care să evidențieze efectele carcinogene:

1. Aceste studii se realizează pentru orice medicament a cărui utilizare clinică preconizată are loc pe o perioadă prelungită din viața pacientului, fie continuu, fie repetat, în mod intermitent.

2. Aceste studii se recomandă pentru anumite medicamente, în cazul în care există motive de îngrijorare cu privire la potențialul lor carcinogen, de exemplu de la produse din aceeași clasă sau cu o structură similară, sau din dovezile rezultate în urma studiilor de toxicitate după doză repetată.

3. Nu sunt necesare studiile pe compușii a căror genotoxicitate este neechivocă, dat fiind faptul că se presupune că aceștia sunt carcinogeni transspecii, care prezintă un risc pentru oameni. În cazul în care un asemenea medicament este destinat administrării cronice la oameni, poate fi necesar un studiu cronic pentru detectarea efectelor tumorigene precoce.

e) Toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării

Investigarea unei posibile deteriorări a funcției de reproducere la masculi sau la femele, precum și efectele nocive asupra urmașilor se realizează prin intermediul unor teste adecvate.

Aceste teste cuprind studii ale efectelor asupra funcției de reproducere la masculi sau la femele adulte, studii ale efectelor toxice și teratogene în toate etapele de dezvoltare de la concepție la maturitatea sexuală, precum și ale efectelor latente, când medicamentul supus investigării este administrat la femei în timpul sarcinii.

Omiterea acestor teste trebuie justificată.

În funcție de utilizarea indicată a medicamentului, se pot justifica studii suplimentare care să se adreseze dezvoltării, atunci când medicamentul se administrează copiilor.

Studiile de toxicitate embrio-fetală se realizează, de obicei, pe două specii de mamifere, dintre care una trebuie să fie alta decât o specie de rozătoare. Studiile perinatale și postnatale se efectuează cel puțin la o specie. În cazul în care se cunoaște că metabolismul unui medicament la o anumită specie este similar cu cel al omului, este de dorit includerea speciei respective. Se recomandă, de asemenea, ca una dintre specii să fie aceeași cu una dintre speciile utilizate în studiile de toxicitate după doză repetată.

Atunci când se stabilește proiectul studiului trebuie să fie luat în considerare nivelul de cunoaștere științifică din momentul în care a fost depusa cererea.

f) Toleranță locală

Scopul studiilor de toleranță locală este de a stabili dacă medicamentele (atât substanțele active, cât şi excipienții) sunt tolerate la locurile din organism care pot veni în contact cu medicamentul, ca rezultat al administrării lui pentru utilizare clinică. Strategia de testare se stabilește astfel încât orice efecte mecanice ale acțiunii de administrare sau ale acțiunilor pur fizico-chimice ale produsului să poată fi diferențiate de cele toxicologice sau farmacodinamice.

Testarea tolerantei locale trebuie să fie condusă cu preparatul în curs de dezvoltare pentru utilizare la om, folosindu-se vehiculul şi/sau excipienții în tratarea grupului/grupurilor martor. Ori de câte ori este necesar, se includ substanțe de control/referință pozitive.

Proiectul testelor de toleranță locală (alegerea speciilor, durata, frecventa şi calea de administrare a dozelor) depinde de problema de investigat şi de condițiile propuse pentru administrarea în studiile clinice. După caz, se realizează reversibilitatea leziunilor locale.

Studiile pe animale pot fi substituite cu teste *in vitro* validate, cu condiția ca rezultatele testelor să fie de o calitate și o utilitate comparabile în vederea evaluării siguranței.

Potențialul de sensibilizare al substanțelor chimice care se aplică pe piele (de exemplu, cutanat, rectal, vaginal) trebuie să fie evaluat pe cel puțin unul dintre sistemele de testare disponibile în mod curent (determinarea pe cobai sau testul ganglionului limfatic local).

5. MODULUL 5: RAPOARTE ALE STUDIILOR CLINICE

5.1. **Format şi prezentare**

Planul general al modulului 5 este după cum urmează:

— Cuprinsul rapoartelor studiilor clinice

— Enumerarea în formă tabelară a tuturor studiilor clinice

— Rapoartele studiilor clinice

  — *Rapoartele studiilor biofarmaceutice*

    — Rapoartele studiilor de biodisponibilitate

    — Rapoartele studiilor de biodisponibilitate și de bioechivalență

    — Rapoartele studiilor corelației *in vitro - in vivo*

    — Rapoartele metodelor bioanalitice și analitice

— *Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane*

— Rapoartele studiilor privind legarea de proteinele plasmatice

— Rapoartele studiilor de metabolism hepatic şi interacţiune

— Rapoartele studiilor care utilizează alte biomateriale umane

— *Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om*

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică și de toleranță inițială la subiecții sănătoși

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică și de toleranță inițială la pacienți

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor intrinseci

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor extrinseci

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică la populație

— *Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om*

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică și de farmacocinetică/farmacodinamică la subiecții sănătoși

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică și de farmacocinetică/farmacodinamică la pacienți

— *Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță*

— Rapoartele studiilor clinice controlate pertinente pentru indicația revendicată

— Rapoartele studiilor clinice necontrolate

— Rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii, inclusiv analize formale integrate, metaanalize și analize de legătură

— Alte rapoarte de studiu

— *Rapoartele experienței după introducerea pe piață*

— Referințe din literatură

5.2. **Cuprins: principii și cerințe fundamentale**

Se acordă o atenție deosebită următoarelor elemente selectate.

a) Informațiile clinice ce urmează să fie prezentate în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (i) și articolul 10 alineatul (1) trebuie să permită o evaluare suficient de bine fondată și valabilă din punct de vedere științific a îndeplinirii, de către medicament, a criteriilor care reglementează acordarea autorizației de introducere pe piață. În consecință, o cerință fundamentală o reprezintă prezentarea tuturor trialurilor clinice, atât a celor favorabile, cât și a celor nefavorabile.

b) Trialurile clinice trebuie să fie precedate întotdeauna de teste farmacologice și toxicologice, realizate pe animale în conformitate cu dispozițiile modulului 4 din prezenta anexă. Investigatorul trebuie să ia cunoștință de concluziile studiilor farmacologice și toxicologice și, prin urmare, solicitantul trebuie să-i ofere cel puțin broșura investigatorului, care conține toate informațiile relevante cunoscute înainte de inițierea unui trial clinic, inclusiv date chimice, farmaceutice și biologice, date toxicologice, de farmacocinetică și de farmacodinamică, obținute pe animale, precum și rezultatele trialurilor clinice anterioare, cu date adecvate pentru a justifica natura, amploarea și durata studiului propus; rapoartele farmacologice și toxicologice se prezintă la cerere. Pentru materialele de origine umană sau animală, se utilizează toate mijloacele disponibile pentru asigurarea siguranței privind transmiterea agenților infecțioși înainte de începerea unui trial.

c) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să ia măsurile necesare pentru ca documentele referitoare la trialurile clinice esențiale (inclusiv formularele raportului de caz), altele decât dosarele medicale ale subiecților, să fie păstrate de proprietarii datelor:

— timp de cel puțin 15 ani după finalizarea sau întreruperea studiului;

— sau cel puțin doi ani după acordarea ultimei autorizații de introducere pe piață în Comunitatea Europeană și în cazurile în care nu există cereri de introducere pe piață depuse sau urmând să fie depuse în Comunitatea Europeană;

— sau timp de cel puțin doi ani după întreruperea oficială a dezvoltării clinice a medicamentului pentru investigație clinică.

Dosarele medicale ale pacienților trebuie păstrate în conformitate cu legislația în vigoare și în conformitate cu termenul maxim admis de spitalul, instituția publică sau clinica privată în cauză.

Cu toate acestea, documentele pot fi reținute pe o perioadă mai lungă de timp, în cazul în care acest lucru este necesar în virtutea cerințelor reglementare aplicabile sau de comun acord cu sponsorul. Sponsorul are responsabilitatea de a informa spitalul, instituția sau clinica cu privire la momentul în care nu mai este necesară reținerea acestor documente.

Sponsorul sau alt posesor al datelor păstrează, în întregime, pe perioada autorizării produsului, toate documentele privind studiul. Această documentație include: protocolul care include justificarea, obiectivele, modelul statistic și metodologia studiului, cu condițiile în care se realizează și se gestionează acesta și detaliile referitoare la medicamentul pentru investigație clinică, medicamentul de referință și/sau placebo utilizat; procedurile de exploatare standard; toate avizele în scris asupra protocolului și procedurilor; broșura investigatorului; Formularele raportului de caz pentru fiecare subiect inclus în studiu; raportul final; certificatul/certificatele de audit, în cazul în care există. Sponsorul sau posesorul ulterior păstrează raportul final timp de cinci ani după ce medicamentul nu mai este autorizat.

În plus, pentru studiile realizate în cadrul Comunității Europene, titularul autorizației de introducere pe piață ia toate măsurile suplimentare pentru a asigura documentația în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/20/CE și pentru a aplica indicațiile detaliate.

Se prezintă documente în sprijinul oricărei modificări privind posesia datelor.

Toate datele și documentele se pun la dispoziția autorităților relevante, la cererea acestora.

d) Informațiile referitoare la fiecare trial clinic trebuie să fie suficient de amănunțite pentru a permite o apreciere obiectivă, după cum urmează:

   — protocolul care include justificarea, obiectivele, modelul statistic și metodologia studiului, cu condițiile în care se realizează și se gestionează acesta și detaliile referitoare la medicamentul pentru investigație clinică utilizat;

   — certificatul/certificatele de audit, dacă sunt disponibile;

   — lista cu investigatorul/investigatorii și, pentru fiecare investigator, se prezintă numele, adresa, funcțiile, calificările şi activitățile clinice, statul unde a fost realizat trialul clinic, ansamblul informațiilor cu privire la fiecare pacient, incluzând formularele raportului de caz pentru fiecare subiect al studiului;

   — raportul final, semnat de investigator și, pentru trialurile realizate în mai multe centre, de toți investigatorii sau de investigatorul coordonator (principal).

e) Informațiile referitoare la trialurile clinice menționate anterior se prezintă autorităților competente. Cu toate acestea, cu acordul autorităților competente, solicitantul poate să omită o parte din aceste informații. Documentația completă se prezintă imediat, la cerere.

   Investigatorul exprimă, în concluziile sale cu privire la dovezile experimentale, o opinie cu privire la siguranța produsului în condiții normale de utilizare, toleranța, eficacitatea acestuia și orice informații utile referitoare la indicații și contraindicații, dozaj și durata medie a tratamentului, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului, precum și simptomele clinice ale supradozajului. La raportarea rezultatelor unui studiu efectuat în mai multe centre, investigatorul principal exprimă, în concluziile sale, o părere cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului pentru investigație clinică, în numele tuturor centrelor.

f) Se face un rezumat al observațiilor clinice pentru fiecare studiu, în care se indică următoarele:

   1) numărul și sexul subiecților tratați;

   2) selecția și distribuția pe vârste a grupelor de pacienți investigați și testele comparative;

   3) numărul pacienților retrași prematur din studiu și motivele acestei retrageri;

   4) în cazul în care s-au realizat studii controlate în condițiile menționate anterior, dacă grupul martor:

      — nu a primit tratament;

      — a primit un placebo;

— a primit un alt medicament cu efect cunoscut;

— a primit alt tratament decât terapia cu medicamente.

5) frecvența reacțiilor adverse observate;

6) detalii referitoare la pacienții pentru care ar putea exista un risc sporit, de exemplu persoanele în vârstă, copiii, femeile în timpul sarcinii sau menstruației, sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenție deosebită;

7) parametrii sau criteriile de evaluare a eficacității și rezultatele interpretate în funcție de acești parametri;

8) o evaluare statistică a rezultatelor, în cazul în care acest lucru este necesar pentru reprezentarea studiilor și a factorilor variabili implicați.

g) În afară de aceasta, investigatorul prezintă întotdeauna observațiile sale cu privire la:

1) orice semne de obișnuință, dependență sau dificultate în dezobișnuirea pacienților de medicamentul în cauză;

2) orice interacțiuni cu alte medicamente administrate concomitent, care au fost observate;

3) criteriile care determină excluderea unor pacienți din studiu;

4) eventualele decese care survin pe parcursul studiului sau în perioada următoare.

h) Informațiile referitoare la o nouă combinație de substanțe medicamentoase trebuie să fie identice cu cele necesare pentru medicamente noi și trebuie să dovedească siguranța și eficacitatea combinației.

i) Omiterea totală sau parțială a datelor trebuie explicată. În cazul în care în timpul studiului se obțin rezultate neașteptate, trebuie realizate alte teste toxicologice și farmacologice preclinice, care trebuie revizuite.

j) În cazul în care medicamentul este destinat pentru o administrare pe termen lung, se oferă detalii cu privire la orice modificare a acțiunii farmacologice în urma administrării repetate, precum și a stabilirii unui dozaj pe termen lung.

5.2.1. *Rapoartele studiilor biofarmaceutice*

Se furnizează rapoartele studiilor de biodisponibilitate, rapoartele studiilor comparative de biodisponibilitate, rapoartele studiilor de bioechivalență, rapoartele privind studiul corelatei *in vitro* şi *in vivo* și metodele bioanalitice și analitice.

În afară de aceasta, după caz, se realizează o evaluare a biodisponibilității, în cazul în care este necesară demonstrarea bioechivalenței medicamentelor menționate la articolul 10 alineatul (1) litera (a).

5.2.2. *Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane*

În sensul prezentei anexe, biomateriale umane înseamnă orice proteine, celule, țesuturi, și materiale asociate derivate din surse umane care se utilizează *in vitro* sau *ex vivo* pentru a evalua proprietățile farmacocinetice ale medicamentelor.

În această privință, trebuie furnizate rapoarte ale studiului privind legarea de proteine plasmatice, ale studiilor de metabolism hepatic și de interacțiune a substanței active și ale studiilor care utilizează alte biomateriale umane.

5.2.3. *Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om*

a) Se descriu următoarele caracteristici farmacocinetice:

— absorbție (viteză și intensitate);

— distribuție;

— metabolism;

— excreție.

Se descriu aspectele clinice importante, care includ implicarea datelor cinetice în elaborarea schemei pentru administrarea medicamentului, în special pentru pacienții cu risc, și diferențele dintre om și speciile de animale utilizate în studiile preclinice.

În afară de studiile farmacocinetice standard cu probe multiple, analizele farmacocinetice ale populației pe baza colectării prin sondaj de probe pe parcursul studiilor clinice pot, de asemenea, să abordeze aspecte legate de contribuțiile factorilor intrinseci și extrinseci la variabilitatea relației doză-răspuns farmacocinetic. Se furnizează rapoarte ale studiilor farmacocinetice și de toleranță inițială la subiecții sănătoși și la pacienți, rapoarte ale studiilor farmacocinetice care să evalueze efectele factorilor intrinseci și extrinseci și rapoarte ale studiilor farmacocinetice pe populație.

b) În cazul în care medicamentul urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte medicamente, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Se investighează interacțiunile farmacocinetice dintre substanța activă și alte medicamente sau substanțe medicamentoase.

5.2.4. *Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om*

a) Se demonstrează acțiunea farmacodinamică corelată cu eficacitatea, care include:

— relația doză - răspuns și durata ei în timp;

— justificarea dozajului și a condițiilor de administrare;

— modul de acțiune, dacă este posibil.

Se descrie acțiunea farmacodinamică care nu are legătură cu eficacitatea.

Demonstrarea efectelor farmacodinamice la om nu este suficientă, în sine, pentru justificarea concluziilor referitoare la un posibil efect terapeutic specific.

b) În cazul în care medicamentul urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte medicamente, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Se investighează interacțiunile farmacodinamice dintre substanța activă și alte medicamente sau substanțe medicamentoase.

5.2.5. *Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță*

5.2.5.1. Rapoartele studiilor clinice controlate referitoare la indicația revendicată

În general, trialurile clinice se realizează sub formă de „trialuri clinice controlate” și, în cazul în care este posibil, aleatorii și, după caz, în raport cu un placebo și în raport cu un medicament bine stabilit și cu valoare terapeutică demonstrată; orice altă schemă se motivează. Tratamentul grupurilor martor variază de la caz la caz și depinde, de asemenea, de considerente etice și de domeniul terapeutic; astfel, s-ar putea ca, în anumite situații, să fie mai adecvată compararea eficacității unui medicament nou cu cea a unui medicament stabilit, cu o valoare terapeutică dovedită, decât cu efectul unui placebo.

(1) În măsura în care este posibil, în special în studiile în care efectul produsului nu se poate măsura în mod obiectiv, se iau măsuri pentru evitarea erorilor, care includ metode de randomizare și de aplicare a procedeului „orb”.

(2) Protocolul trialului clinic trebuie să includă o descriere amănunțită a metodelor statistice ce urmează să fie utilizate, numărul și motivele includerii pacienților (inclusiv o estimare a semnificației studiului), importanța acordată și o descriere a unității statistice. Măsurile luate pentru evitarea subiectivismului, în special metodele de randomizare, se susțin cu documente. Nu trebuie să se considere că includerea unui număr mare de subiecți într-un studiu poate înlocui, în mod adecvat, un trial controlat corespunzător.

Datele de siguranță se revizuiesc luându-se în considerare ghidurile publicate de către Comisie, abordându-se o atenție deosebită evenimentelor care conduc la modificări ale dozei sau necesitatea unui tratament concomitent, reacțiilor adverse grave, reacțiilor care conduc la retragere și deceselor. Se identifică eventualii pacienți sau grupe de pacienți care prezintă un nivel ridicat de risc, acordându-se o atenție deosebită pacienților potențial vulnerabili care ar putea fi prezenți în număr redus, de exemplu copii, femei însărcinate, persoane de vârsta a treia fragile, persoane cu anormalități evidente ale metabolismului sau excreției etc. Se descrie implicația evaluării siguranței pentru posibilele utilizări ale medicamentului.

5.2.5.2. Rapoartele studiilor clinice necontrolate, rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii și rapoartele altor studii clinice

Se furnizează rapoartele menționate.

5.2.6. *Rapoarte ale experienței după introducerea pe piață*

În cazul în care medicamentul este autorizat deja în țări terțe, se furnizează informații cu privire la reacțiile adverse ale medicamentului în cauză și ale medicamentelor ce conțin aceeași substanță activă/aceleași substanțe active, dacă este posibil, în funcție de ratele utilizării produsului.

5.2.7. *Formularele rapoartelor de caz și listele individuale de pacienți*

În cazul în care se furnizează în conformitate cu indicațiile relevante publicate de către agenție, formularele raportului de caz și listele individuale de pacienți se furnizează și se prezintă în aceeași ordine ca rapoartele studiilor clinice și se indexează după studiu.

PARTEA II

## DOSARELE PENTRU AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ȘI CERINȚELE SPECIFICE

Anumite medicamente prezintă caracteristici specifice de o asemenea natură încât toate cerințele dosarului de cerere pentru autorizația de introducere pe piață stabilite în partea I a prezentei anexe trebuie adaptate. Pentru a lua în considerare aceste situații particulare, solicitanții respectă o prezentare corespunzătoare și adaptată a dosarului.

1. UTILIZAREA MEDICALĂ BINE STABILITĂ

Pentru medicamentele a(le) căror substanță(e) activă(e) are/au o „utilizare medicală bine stabilită” în conformitate cu articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii), cu o eficacitate cunoscută și un grad acceptabil de siguranță, se aplică regulile specifice prezentate în continuare.

Solicitantul prezintă modulele 1, 2 și 3 descrise în partea I a prezentei anexe.

Pentru modulele 4 și 5, se descriu, printr-o bibliografie științifică detaliată, caracteristicile nonclinice și clinice.

Pentru a demonstra utilizarea medicală bine stabilită, se aplică următoarele reguli specifice:

a) Factorii care trebuie luați în considerare pentru a stabili utilizarea medicală bine stabilită a componentelor medicamentelor sunt:

— perioada de timp în care s-a utilizat substanța;

— aspectele cantitative ale utilizării substanței;

— gradul de interes științific față de utilizarea substanței (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată) și

— coerența evaluărilor științifice.

În consecință, este posibil să fie necesare termene diferite pentru definirea „utilizării bine stabilite” a diferitelor substanțe. Cu toate acestea, în orice caz, termenul necesar pentru definirea „utilizării bine stabilite” a unei componente dintr-un medicament nu trebuie să fie mai mic de un deceniu de la prima utilizare sistematică și documentată a substanței în cauză ca medicament în Comunitate.

b) Documentația prezentată de solicitant trebuie să cuprindă toate aspectele evaluării siguranței și/sau eficacității și trebuie să includă sau să facă trimitere la o recenzie a literaturii de specialitate, luând în considerare studiile realizate înainte și după introducerea pe piață și literatura științifică publicată, referitoare la studii, sub formă de studii epidemiologice, în special studii epidemiologice comparative. Trebuie comunicată toată documentația, atât cea favorabilă, cât și cea nefavorabilă. În ceea ce privește dispozițiile referitoare la „utilizarea bine stabilită”, este în special necesar să se clarifice faptul că și „trimiterea bibliografică” la alte surse de dovezi (studii după introducerea pe piață, studii epidemiologice etc.), nu numai datele referitoare la teste și studii, poate servi drept o dovadă valabilă a siguranței și eficacității unui produs, în cazul în care o cerere explică și justifică utilizarea acestor surse de informație într-un mod satisfăcător.

c) Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță și/sau eficacitate, în lipsa anumitor studii.

d) Rezumatele detaliate nonclinice și/sau clinice trebuie să explice relevanța datelor prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piață. Trebuie să se stabilească cazul în care produsul studiat se poate considera ca fiind similar cu produsul pentru care se va acorda autorizația de introducere pe piață, în ciuda diferențelor existente.

e) Experiența după introducerea pe piață pentru alte produse care conțin aceleași componente are o importanță deosebită și se recomandă ca solicitantul să acorde o atenție specială acestui subiect.

2. MEDICAMENTE ÎN ESENȚĂ SIMILARE

a) Cererile în baza articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (i) (produse similare în esență) conțin datele prevăzute în modulele 1, 2 și 3 din partea I a prezentei anexe, cu condiția ca solicitantul să fi primit aprobarea titularului autorizației originale de introducere pe piață în vederea trimiterilor încrucișate la conținutul modulelor 4 și 5 ale acestuia.

b) Cererile în baza articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (iii) (produse similare în esență, respectiv produse generice) conțin datele prevăzute în modulele 1, 2 și 3 din partea I a prezentei anexe, împreună cu datele referitoare la biodisponibilitate și bioechivalență cu medicamentul original, cu condiția ca acesta din urmă să nu fie un medicament biologic (a se vedea partea II, punctul 4, Medicamente biosimilare).

Pentru aceste produse, rezumatele detaliate/rezumatele nonclinice/clinice acordă o atenție deosebită următoarelor elemente:

— motivele pentru care se invocă similaritatea esențială;

— un rezumat al impurităților prezente în loturile de substanță (substanțe) activă (active), precum și al impurităților din medicamentul finit (și, după caz, al produselor de descompunere rezultate în timpul depozitării) propus spre utilizare în medicamentul care urmează să fie introdus pe piață, alături de o evaluare a acestor impurități;

— o evaluare a studiilor de bioechivalență sau o prezentare a motivelor pentru care nu s-au realizat studii cu privire la indicația referitoare la „investigarea biodisponibilității și bioechivalenței”;

— o actualizare a literaturii de specialitate publicate, relevante pentru substanță și pentru cererea de față. Poate fi acceptabilă adnotarea în acest scop a articolelor din revistele specializate;

— fiecare afirmație din rezumatul caracteristicilor medicamentului care nu se cunoaște sau nu se poate deduce din proprietățile medicamentului și/sau ale grupului terapeutic al acestuia ar trebui să fie analizată în rezumatele detaliate/rezumatele nonclinice/clinice și coroborată cu literatura de specialitate publicată și/sau cu studii suplimentare.

— după caz, în cazul în care un solicitant invocă similaritatea esențială, acesta trebuie să furnizeze date suplimentare care să demonstreze echivalența proprietăților de siguranță și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivați ale/ai unei substanțe active autorizate.

3. DATE SUPLIMENTARE NECESARE ÎN SITUAȚII SPECIFICE

În cazul în care substanța activă a unui medicament similar în esență conține aceeași fracțiune terapeutică pe care o conține produsul original autorizat asociată cu o sare diferită/un complex esteric/un derivat diferit, se prezintă dovezi că nu are loc nicio schimbare a farmacocineticii fracțiunii, a farmacodinamicii și/sau a toxicității care ar putea modifica profilul siguranței/eficacității. În caz contrar, această asociație se consideră drept o substanță activă nouă.

În cazul în care medicamentul este destinat unei utilizări terapeutice diferite sau este prezentat într-o formă farmaceutică diferită sau urmează să fie administrat pe căi diferite sau în doze diferite sau cu o posologie diferită, trebuie prezentate rezultatele testelor toxicologice și farmacologice și/sau ale trialurilor clinice corespunzătoare.

4. MEDICAMENTE BIOSIMILARE

Dispozițiile de la articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (iii) ar putea să nu fie suficiente în cazul medicamentelor biologice. În cazul în care informațiile necesare pentru produsele în esență similare (produse generice) nu permit demonstrarea naturii similare a două medicamente biologice, se furnizează date suplimentare, în special profilul toxicologic și clinic.

În cazul în care un medicament, în conformitate cu definiția din partea I punctul 3.2 din prezenta anexă, care se referă la un medicament original pentru care s-a acordat autorizație de introducere pe piață în Comunitate, se prezintă în vederea obținerii unei autorizații de introducere pe piață de către un solicitant independent după data de expirare a perioadei de protecție a datelor, se aplică procedura prezentată în continuare.

— Informațiile care urmează să se furnizeze nu se limitează la modulele 1, 2 și 3 (date biologice, chimice și farmaceutice), completate cu date referitoare la bioechivalență și biodisponibilitate. Tipul și cantitatea datelor suplimentare (adică date toxicologice și alte date nonclinice și clinice corespunzătoare) se stabilesc de la caz la caz, în conformitate cu indicațiile relevante.

— Datorită diversității medicamentelor biologice, autoritatea competentă impune necesitatea studiilor identificate prevăzute în modulele 4 și 5, care să ia în considerare caracteristicile specifice ale fiecărui medicament în parte.

Principiile generale care urmează să se aplice sunt stabilite într-o indicație care ia în considerare caracteristicile medicamentului biologic în cauză, publicată de agenție. În cazul în care medicamentul autorizat inițial are mai mult de o singură indicație, eficacitatea și siguranța medicamentului a cărui similaritate se invocă trebuie justificată sau, în cazul în care este necesar, demonstrată separat pentru fiecare dintre indicațiile invocate.

5. MEDICAMENTE CU COMBINAȚIE FIXĂ

Cererile în temeiul articolului 10 alineatul (1) litera (b) se referă la medicamentele noi compuse din cel puțin două substanțe active care nu au fost autorizate anterior ca medicament cu combinație fixă.

Pentru aceste cereri, se depune un dosar complet (modulele 1 - 5) pentru medicamentul cu combinație fixă. După caz, se furnizează informații cu privire la locurile de fabricație și agenții adventiționali și o evaluare a siguranței.

6. DOCUMENTAȚIE PENTRU CERERILE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI ÎN SITUAȚII EXCEPȚIONALE

În cazul în care, în conformitate cu dispozițiile articolului 22, solicitantul poate să demonstreze că nu poate furniza date amănunțite cu privire la eficacitatea și siguranța în condiții normale de utilizare, deoarece:

— indicațiile pentru produsul în discuție se întâlnesc atât de rar, încât solicitantul nu are posibilitatea să prezinte dovezi amănunțite sau

— la stadiul actual al cunoștințelor științifice, nu se pot prezenta informații amănunțite sau

— colectarea unor astfel de informații ar fi contrară principiilor general acceptate ale eticii medicale,

autorizația de introducere pe piață se poate acorda, sub rezerva anumitor obligații specifice.

Aceste obligații pot include următoarele:

— solicitantul parcurge un program de studii stabilit, într-un termen determinat de autoritatea competentă, program ale cărui rezultate constituie temeiul unei reevaluări a profilului utilitate/risc;

— medicamentul în cauză se poate furniza doar cu prescripție medicală și se poate administra, în anumite cazuri, numai sub strictă supraveghere medicală, eventual într-un spital, iar în cazul produselor radiofarmaceutice, de către o persoană autorizată;

— prospectul însoțitor și informațiile medicale atrag atenția medicului practician asupra faptului că informațiile existente referitoare la medicamentul în cauză nu sunt încă suficiente în anumite privințe determinate.

7. CERERI MIXTE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Cererile mixte pentru autorizația de introducere pe piață înseamnă dosare de cerere pentru autorizația de introducere pe piață pentru care modulele 4 și/sau 5 constă dintr-o combinație de rapoarte ale unor studii nonclinice și/sau clinice limitate realizate de către solicitant și de trimiteri bibliografice. Toate celelalte module au aceeași structură ca aceea descrisă în partea I a prezentei anexe. Autoritatea competentă acceptă formatul propus prezentat de către solicitant de la caz la caz.

PARTEA III

**MEDICAMENTE SPECIALE**

Prezenta parte stabilește cerințele specifice referitoare la natura medicamentelor identificate.

1. MEDICAMENTE BIOLOGICE

1.1. **Medicament derivat din plasmă**

Pentru medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană și prin derogare de la dispozițiile modulului 3, cerințele din dosar menționate în „Informațiile referitoare la materialele de start și materiile prime" pentru materialele de start derivate din sânge/plasmă umană se pot înlocui cu un dosar standard pentru plasmă, certificat în conformitate cu dispozițiile din prezenta parte.

a) P r i n c i p i i

În sensul prezentei anexe:

— Dosar standard pentru plasmă înseamnă o documentație autonomă, distinctă de dosarul pentru autorizația de introducere pe piață, care furnizează toate informațiile relevante privind caracteristicile întregii plasme umane utilizate ca material de start și/sau materie primă pentru fabricarea subfracțiilor/fracțiilor intermediare, a componentelor excipientului și a substanței(lor) active, care fac parte din medicamentele sau dispozitivele medicale prevăzute de Directiva 2000/70/CE din 16 noiembrie 2000 a Parlamentului European și a Consiliului de modificare a Directivei 93/42/CE a Consiliului cu privire la dispozitivele medicale care conțin produse stabile derivate din sânge uman sau plasmă umană ([12]).

— Fiecare centru sau instituție de fracționare/procesare a plasmei umane pregătește și actualizează în permanență ansamblul de informații detaliate relevante referitoare la dosarul standard pentru plasmă.

— Dosarul standard pentru plasmă se prezintă agenției sau autorității competente de către solicitantul unei autorizații de introducere pe piață sau de către titularul unei autorizații de introducere pe piață. În cazurile în care solicitantul unei autorizații de introducere pe piață sau titularul unei autorizații de introducere pe piață diferă de titularul dosarului standard pentru plasmă, dosarul standard pentru plasmă se pune la dispoziția solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață în vederea transmiterii către autoritatea competentă. În orice caz, solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață își asumă integral răspunderea pentru medicamentul în cauză.

— Autoritatea competentă care evaluează autorizația de introducere pe piață așteaptă emiterea certificatului de către agenție înainte de a lua o decizie cu privire la cerere.

— Orice dosar pentru autorizația de introducere pe piață care conține o componentă pe bază de plasmă umană face trimitere la dosarul standard pentru plasmă corespunzător plasmei utilizate ca material de bază/materie primă.

b) C u p r i n s

În conformitate cu dispozițiile articolului 109, astfel cum a fost modificat prin Directiva 2002/98/CE, care stabilește cerințele pentru donatori și testarea donărilor, dosarul standard pentru plasmă include informații cu privire la plasma utilizată ca material de bază/materie primă, în special:

(1) Originea plasmei

(i) informații cu privire la centrele sau institutele în care se realizează colectarea sângelui/plasmei, inclusiv inspecția și aprobarea, și date epidemiologice cu privire la infecțiile transmisibile prin sânge;

(ii) informații cu privire la centrele sau instituțiile în care se testează donările și amestecurile de plasmă, inclusiv situația referitoare la inspecție și aprobare;

(iii) criterii de selecție/excludere a donatorilor de sânge/plasmă;

(iv) sistemul adoptat pentru a permite trasabilitatea căii urmate de fiecare donare, de la instituția de colectare a sângelui/plasmei până la produsul final și invers.

([12]) JO L 313, 13.12.2000, p. 22.

(2) Calitatea și siguranța plasmei

(i) conformitatea cu monografiile din Farmacopeea Europeană;

(ii) testarea donărilor/plasmă și amestecurilor în vederea detectării agenților infecțioși, inclusiv informații cu privire la metodele de analiză și, în cazul amestecurilor de plasmă, validarea datelor rezultate din analizele utilizate;

(iii) caracteristicile tehnice ale pungilor pentru colectarea sângelui și plasmei, inclusiv informațiile privind soluțiile anticoagulante utilizate;

(iv) condițiile de depozitare și transport al plasmei;

(v) procedurile pentru eventuala evidență ținută și/sau perioada de carantină;

(vi) caracteristicile amestecului de plasmă.

(3) Sistemul adoptat între producătorul medicamentului derivat din plasmă și/sau entitatea care se ocupă de fracționarea/prelucrarea plasmei, pe de o parte, și centrele sau instituțiile de colectare și analiză a sângelui/plasmei, pe de altă parte, care definește condițiile interacțiunii lor și specificațiile convenite.

În plus, dosarul standard pentru plasmă furnizează o listă a medicamentelor pentru care este valabil dosarul standard pentru plasmă, indiferent dacă medicamentele în cauză au obținut sau sunt pe cale să obțină o autorizație de introducere pe piață, inclusiv a medicamentelor menționate la articolul 2 din Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind aplicarea bunei practici clinice în realizarea de trialuri clinice pentru medicamente de uz uman.

c) Evaluare și certificare

— Pentru medicamentele încă neautorizate, solicitantul autorizației de introducere pe piață furnizează autorității competente un dosar complet, care este însoțit de un dosar standard separat pentru plasmă, în cazul în care nu există deja unul.

— Dosarul standard pentru plasmă face obiectul unei evaluări științifice și tehnice realizate de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația comunitară privind dosarul standard pentru plasmă, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Dosarul standard pentru plasmă se actualizează și se recertifică anual.

— Modificările aduse ulterior termenilor din dosarul standard pentru plasmă trebuie să urmeze procedura de evaluare prevăzută în Regulamentul (CE) nr. 542/95 al Comisiei ([13]) privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață care face parte din domeniul de aplicare al Regulamentului (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurii comunitare de autorizare și supraveghere a medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a Agenției Europene pentru Medicamente ([14]). Condițiile de evaluare a acestor modificări sunt stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1085/2003.

— Într-o a doua etapă în raport cu dispozițiile de la prima, a doua, a treia și a patra liniuță, autoritatea competentă care urmează să acorde sau care a acordat autorizația de introducere pe piață ia în considerare certificarea, recertificarea sau modificarea dosarului standard pentru plasmă privind medicamentul (medicamentele) în cauză.

— Prin derogare de la dispozițiile de la a doua liniuță de la prezentul punct (evaluare și certificare), în cazurile în care un dosar standard pentru plasmă corespunde numai medicamentelor derivate din sânge/plasmă a căror autorizație de introducere pe piață se limitează la un singur stat membru, autoritatea competentă a statului membru în cauză procedează la evaluarea științifică și tehnică a dosarului standard pentru plasmă menționat.

([13]) JO L 55, 11.3.1995, p. 15.
([14]) JO L 214, 24.8.1993, p. 1.

1.2. **Vaccinuri**

Pentru vaccinurile de uz uman și prin derogare de la dispozițiile modulului 3 privind „Substanța(le) activă(e)", se aplică următoarele cerințe în cazul în care se bazează pe utilizarea unui dosar standard pentru antigenul vaccinal.

Dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață a unui vaccin, altul decât vaccinul pentru gripa umană, include în mod necesar un dosar standard pentru antigenul vaccinal pentru fiecare antigen utilizat în vaccinuri care reprezintă o substanță activă din vaccinul respectiv.

a) Principii

În sensul prezentei anexe:

— Dosar standard pentru antigenul vaccinal înseamnă o secțiune autonomă a unui dosar de cerere pentru autorizația de introducere pe piață pentru un vaccin, care cuprinde toate informațiile relevante de natură biologică, farmaceutică și chimică cu privire la fiecare dintre substanțele active care fac parte din medicamentul respectiv. Partea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau polivalente prezentate de același solicitant sau deținător de autorizație de introducere pe piață.

— Un vaccin poate conține unul sau mai multe antigene vaccinale diferite. Într-un vaccin există tot atâtea substanțe active câte antigene vaccinale.

— Un vaccin combinat conține cel puțin două antigene vaccinale diferite destinate să prevină una sau mai multe boli infecțioase.

— Un vaccin monovalent reprezintă un vaccin care conține un antigen vaccinal destinat să prevină o singură boală infecțioasă.

b) Cuprins

Dosarul standard pentru antigenul vaccinal cuprinde următoarele informații extrase din partea relevantă (Substanța activă) a modulului 3 privind „Datele de calitate" definite în partea I a prezentei anexe:

Substanța activă

1. Informații generale, inclusiv conformitatea cu monografia/monografiile relevantă(e) din Farmacopeea Europeană.
2. Informații privind fabricația substanței active: această rubrică trebuie să cuprindă procesul de fabricație, informații privind materialele de bază și materiile prime, măsuri specifice privind EST și evaluarea siguranței agenților adventiționali, instalațiile și echipamentele.
3. Caracterizarea substanței active
4. Controlul calității substanței active
5. Norme și materiale de referință
6. Recipientul și sistemul de închidere al substanței active
7. Stabilitatea substanței active

c) Evaluare și certificare

— Pentru vaccinurile noi care conțin un antigen vaccinal nou, solicitantul prezintă autorității competente un dosar de cerere complet pentru autorizația de introducere pe piață, dosar care include toate dosarele standard pentru antigenul vaccinal corespunzător fiecărui antigen vaccinal în parte care face parte din noul vaccin, în cazul în care nu există deja un dosar standard separat pentru antigenul vaccinal în cauză. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar standard al unui antigen vaccinal se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația europeană pentru dosarul standard pentru antigenul vaccinal, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Dispozițiile de la prima liniuță se aplică de asemenea fiecărui vaccin care constă dintr-o combinație nouă de antigene vaccinale, indiferent dacă unul sau mai multe dintre aceste vaccinuri intră sau nu în compoziția unor vaccinuri autorizate deja în Comunitate.

— Modificările aduse conținutului unui dosar standard pentru antigenul vaccinal pentru un vaccin autorizat în Comunitate fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice realizate de către agenție în conformitate cu procedura stabilită în Regulamentul (CE) nr. 1085/2003 al Comisiei. În cazul unei evaluări pozitive, agenția emite un certificat de conformitate cu legislația comunitară pentru dosarul standard pentru antigenul vaccinal. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Prin derogare de la dispozițiile de la prima, a doua și a treia liniuță de la prezenta literă (evaluare și certificare), în cazurile în care un dosar standard pentru antigenul vaccinal corespunde numai unui vaccin care face obiectul unei autorizații de introducere pe piață care nu a fost/nu urmează să fie acordată în conformitate cu o procedură comunitară și, cu condiția ca vaccinul autorizat să conțină antigene vaccinale care nu au fost evaluate printr-o procedură comunitară, evaluarea științifică și tehnică a acestui dosar standard pentru antigenul vaccinal și a modificărilor ulterioare la acesta se realizează de către autoritatea competentă națională care a acordat autorizația de introducere pe piață.

— Ca a doua etapă la dispozițiile de la prima, a doua, a treia și a patra liniuță, autoritatea competentă care va acorda sau a acordat autorizația de introducere pe piață ia în considerare certificarea, recertificarea sau modificarea dosarului standard pentru antigenul vaccinal al medicamentului (medicamentelor) în cauză.

## 2. PRODUSE RADIOFARMACEUTICE ȘI PRECURSORI

### 2.1. **Produse radiofarmaceutice**

În sensul prezentului capitol, cererile în temeiul articolului 6 alineatul (2) și al articolului 9 furnizează un dosar complet în care se includ următoarele detalii specifice:

*Modulul 3*

a) În contextul unui kit radiofarmaceutic, care urmează să fie radiomarcat după furnizarea de către producător, se consideră că substanța activă este acea parte din formulare prevăzută să poarte sau să fixeze radionuclidul. Descrierea metodei de fabricație a kiturilor radiofarmaceutice include, de asemenea, detalii cu privire la fabricarea setului și detalii cu privire la prelucrarea finală, recomandată pentru fabricarea medicamentului radioactiv. Specificațiile necesare ale radionuclidului se descriu, ori de câte ori este relevant, în conformitate cu monografia generală sau monografiile specifice din Farmacopeea Europeană. În afară de aceasta, se descrie orice compus esențial pentru radiomarcare. Se descrie de asemenea structura compusului radiomarcat.

Pentru radionuclizi, se analizează reacțiile nucleare pe care le presupun aceștia.

Într-un generator, se consideră substanțe active atât radionuclizii-mamă, cât și radionuclizii-fiică.

b) Se furnizează detalii privind natura radionuclidului, identitatea izotopului, posibilele impurități, purtătorul, utilizarea și activitatea specifică.

c) Materialele de start includ materialele țintă ale radiației.

d) Se furnizează considerente cu privire la puritatea chimică/radiochimică și la relația acesteia cu biodistribuția.

e) Se descriu puritatea radionuclidului, puritatea radiochimică și activitatea specifică.

f) Pentru generatori, sunt necesare detalii privind testarea radionuclizilor-mamă și a radionuclizilor-fiică. Pentru eluați ai generatorului, se prezintă testele pentru radionuclizii-mamă și pentru alte componente ale sistemului generator.

g) Cerința cu privire la exprimarea conținutului de substanță activă în termeni de masă a entităților active se aplică numai kiturilor radiofarmaceutice. Pentru radionuclizi, radioactivitatea se exprimă în Becquereli la o dată fixă și, după caz, la o oră fixă, indicându-se fusul orar. Se indică tipul de radiație.

h) Pentru kituri, specificațiile produsului finit includ testarea performanței produselor după radiomarcare. Se includ controalele corespunzătoare ale purității radiochimice și radionuclidice ale compusului radiomarcat. Se identifică și se analizează cantitativ orice material fundamental pentru radiomarcare.

i) Se furnizează informații cu privire la stabilitate pentru generatorii de radionuclizi, kiturile de radionuclizi și produsele radiomarcate. Se prezintă documente care să ateste stabilitatea în timpul utilizării a produselor radiofarmaceutice ambalate în flacoane cu mai multe doze.

*Modulul 4*

Se consideră că este posibilă asocierea toxicității cu o doză de radiație. În diagnostic, aceasta este o consecință a întrebuințării produselor radiofarmaceutice; în terapie, este o proprietate dorită. În consecință, în evaluarea siguranței și eficacității produselor radiofarmaceutice, trebuie să se ia în considerare condițiile pentru medicamente și aspectele dozării radiațiilor. Se studiază expunerea organelor/țesuturilor la radiații. Dozele de radiații absorbite se calculează în conformitate cu un sistem recunoscut internațional pentru o anumită cale de administrare, care se specifică.

*Modulul 5*

Rezultatele trialurilor clinice se furnizează în cazurile în care sunt aplicabile și justificate în rezumatele detaliate clinice.

2.2. **Precursori radiofarmaceutici pentru radiomarcare**

În cazul specific al unui precursor radiofarmaceutic destinat exclusiv radiomarcării, obiectivul primar îl constituie prezentarea de informații care ar aborda posibilele consecințe ale unei eficacități slabe a radiomarcării sau ale unei disocieri *in vivo* a substanței radiomarcate, adică aspecte legate de efectele produse la pacient de un radionuclid liber. În plus, este de asemenea necesar să se prezinte informațiile relevante referitoare la riscurile profesionale, adică expunerea la radiații a personalului spitalicesc și a mediului.

În special, după caz, se furnizează următoarele informații:

*Modulul 3*

Dispozițiile din modulul 3 se aplică înregistrării precursorilor radiofarmaceutici definiți anterior [literele (a) - (i)], după caz.

*Modulul 4*

În ceea ce privește toxicitatea după doză unică și toxicitatea după doză repetată, se prezintă rezultatele testelor realizate în conformitate cu dispozițiile referitoare la buna practică de laborator, stabilite în Directivele 87/18/CEE și 88/320/CEE ale Consiliului, exceptând cazurile în care se justifică absența acestor rezultate.

În acest caz special, studiile de mutagenitate pentru radionuclizi nu se consideră utile.

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea și dispoziția chimică a izotopului „rece” relevant.

*Modulul 5*

Informațiile clinice generate de studiile clinice pentru precursorul în sine nu se consideră relevante în cazul special al unui precursor radiofarmaceutic destinat numai radiomarcării.

Cu toate acestea, se furnizează informații care să demonstreze utilitatea chimică a precursorului radiofarmaceutic în cazul în care acesta este atașat moleculelor purtătoare relevante.

3. MEDICAMENTE HOMEOPATE

Prezenta secțiune stabilește dispozițiile specifice cu privire la aplicarea modulelor 3 și 4 în cazul medicamentelor homeopate, definite la articolul 1 alineatul (5).

*Modulul 3*

Dispozițiile din modulul 3 se aplică documentelor prezentate în conformitate cu articolul 15 în înregistrarea simplificată a medicamentelor homeopate menționate la articolul 14 alineatul (1), precum și documentelor pentru autorizarea altor medicamente homeopate menționate la articolul 16 alineatul (1) cu următoarele modificări.

a) Terminologie

Numele latin al susței homeopate descrise în dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață trebuie să fie în conformitate cu titlul latin din Farmacopeea Europeană sau, în absența acestuia, dintr-o farmacopee oficială a unui stat membru. Dacă este relevant, se furnizează denumirea sau denumirile tradiționale utilizate în fiecare stat membru.

b) Controlul materialelor de start

Informațiile și documentele referitoare la materialele de start, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluția finală destinată încorporării în medicamentul finit, care însoțesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la susa homeopată.

Cerințele generale de calitate se aplică tuturor materialelor de bază și materiilor prime, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație până la diluția finală destinată încorporării în medicamentul finit. În cazul în care este posibil, este necesar un studiu, în cazul în care sunt prezente componente toxice, iar calitatea nu poate fi controlată pe diluția finală destinată încorporării în produsul finit din cauza gradului ridicat de diluție. Fiecare etapă a procesului de fabricație de la materialele de start până la diluția finală destinată încorporării în produsul finit trebuie să se descrie amănunțit.

În cazul în care intervin diluții, etapele de diluare menționate ar trebui să se desfășoare în conformitate cu metodele de fabricație homeopatică stabilite în monografia relevantă din Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, de către o farmacopee oficială a unui stat membru.

c) Testele de control pentru medicamentul finit

Medicamentelor homeopate finite li se aplică cerințele generale de calitate; solicitantul trebuie să justifice orice excepție în mod corespunzător.

Se realizează identificarea și analiza tuturor constituenților relevanți din punct de vedere toxicologic. În cazul în care se poate justifica faptul că nu este posibil să se realizeze identificarea și/sau analiza tuturor componentelor relevante din punct de vedere toxicologic, de exemplu din cauza diluării acestora în produsul finit, calitatea se demonstrează prin validarea completă a procesului de fabricație și diluare.

d) Testele de stabilitate

Trebuie demonstrată stabilitatea produsului finit. În general, datele referitoare la stabilitate de la susele homeopate sunt transferabile diluțiilor/trituraților obținute din acestea. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analiza substanței active din cauza gradului de diluție, pot fi luate în considerare datele referitoare la stabilitatea formei farmaceutice.

*Modulul 4*

Dispozițiile din modulul 4 se aplică înregistrării simplificate a medicamentelor homeopate prevăzute la articolul 14 alineatul (1), cu următoarele specificații:

toate informațiile care lipsesc trebuie justificate, de exemplu trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță, în lipsa anumitor studii.

4. MEDICAMENTE DIN PLANTE

Cererile pentru medicamentele din plante furnizează un dosar complet, în care se includ următoarele detalii specifice.

*Modulul 3*

Dispozițiile din modulul 3, inclusiv conformitatea cu monografia/monografiile din Farmacopeea Europeană, se aplică autorizării medicamentelor din plante. Se ia în considerare stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

Se analizează următoarele elemente specifice medicamentelor din plante:

(1) Substanțe și preparate din plante

În sensul prezentei anexe, termenii „substanțe și preparate din plante” se consideră echivalenți cu termenii „medicamente și preparate din plante”, definiți în Farmacopeea Europeană.

În ceea ce privește nomenclatura substanței din plante, se furnizează denumirea științifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părțile plantei, definiția substanței din plante, celelalte denumiri (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

În ceea ce privește nomenclatura preparatului din plante, se furnizează denumirea științifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părțile plantei, definiția preparatului din plante, celelalte denumiri (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

Pentru documentarea secțiunii structurii pentru substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz, se furnizează forma fizică, descrierea componentelor cu activitate terapeutică cunoscută sau markerii (formula moleculară, masa moleculară relativă, formula structurală, inclusiv stereochimia relativă și absolută, formula moleculară și masa moleculară relativă) precum și altă(e) componentă(e).

Pentru documentarea secțiunii referitoare la producătorul substanței din plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui furnizor, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de producție/colectare și testare.

Pentru documentarea secțiunii referitoare la producătorul preparatului din plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de producție și testare a preparatului din plante, după caz.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricație și a controalelor procesului pentru substanța din plante, se furnizează informații care să descrie în mod adecvat producția plantelor și colectarea plantelor, inclusiv sursa geografică a plantei medicinale și a culturii, condițiile de recoltare, uscare și depozitare.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricației și a controalelor procesului pentru preparatul din plante, se furnizează informații care să descrie în mod adecvat procesul de fabricație a preparatului din plante, inclusiv descrierea prelucrării, solvenții și reactivii, etapele de purificare și standardizarea.

În ceea ce privește procesul de fabricație, se furnizează un rezumat succint în care se descrie realizarea substanței(lor) din plante și a preparatului (preparatelor) din plante, după caz, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării compoziției fito-chimice a substanței(lor) din plante și a preparatului (preparatelor) din plante, după caz, furnizate în datele bibliografice, cu substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz, conținute ca substanță(e) activă(e) în medicamentul din plante pentru care s-a depus cererea.

În ceea ce privește descrierea structurii și a altor caracteristici ale substanței din plante, se furnizează informații cu privire la caracterizarea botanică, macroscopică, microscopică, fito-chimică și, în cazul în care este necesar, la activitatea biologică.

În ceea ce privește descrierea structurii și a altor caracteristici ale preparatului din plante, se furnizează informații cu privire la caracterizarea fito- și fizico-chimică și, în cazul în care este necesar, la activitatea biologică.

Se furnizează specificațiile pentru substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz.

Se furnizează procedurile analitice utilizate pentru analiza substanței(lor) din plante și a preparatului/preparatelor din plante, după caz.

În ceea ce privește validarea procedurilor analitice, se furnizează informații cu privire la validarea analitică, inclusiv date experimentale pentru procedurile analitice utilizate pentru analizarea substanței(lor) din plante și a preparatului(elor) din plante, după caz.

În ceea ce privește analizele loturilor, se furnizează descrierea loturilor și rezultatele analizelor loturilor pentru substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz, inclusiv cele pentru substanțele farmacopeice.

Se justifică specificațiile pentru substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz.

Se furnizează informații cu privire la normele de referință sau materialele de referință utilizate pentru testarea substanței(lor) din plante și a preparatului(elor) din plante, după caz.

În cazul în care o substanță din plante sau un preparat din plante face obiectul unei monografii, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate acordat de către Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și Îngrijirea Sănătății.

(2) Medicamente din plante

În ceea ce privește dezvoltarea formulării, se furnizează un rezumat succint în care se descrie dezvoltarea medicamentului din plante, după caz, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării dintre compoziția fito-chimică a produselor utilizată în datele bibliografice coroboratoare și a medicamentului din plante pentru care s-a depus cererea.

5. MEDICAMENTE ORFANE

— În cazul medicamentelor orfane în sensul Regulamentului (CE) nr. 141/2000, se pot aplica dispozițiile generale din partea II-6 (circumstanțe excepționale). În acest caz, solicitantul prezintă în rezumatele clinice și nonclinice motivele pentru care nu este posibil să se furnizeze informațiile complete și prezintă o justificare a raportului beneficii/riscuri pentru medicamentul orfan în cauză.

— În cazul în care un solicitant care a depus cerere pentru o autorizație de introducere pe piață a unui medicament orfan invocă dispozițiile articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii) și ale părții II-1 a prezentei anexe (utilizarea medicală bine stabilită), utilizarea sistematică și documentată a substanței în cauză poate face trimitere – prin derogare – la utilizarea substanței respective în conformitate cu dispozițiile articolului 5 din prezenta directivă.

PARTEA IV

**MEDICAMENTE PENTRU TERAPIE AVANSATĂ**

1. INTRODUCERE

Cererile de autorizare de punere pe piață a medicamentelor pentru terapie avansată, definite la articolul 2 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, trebuie să respecte cerințele privind formatul (modulele 1, 2, 3, 4 și 5) descrise în partea I a prezentei anexe.

Se aplică cerințele tehnice pentru modulele 3, 4 și 5 privind medicamentele biologice descrise în partea I a prezentei anexe. Cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie avansată descrise în secțiunile 3, 4 și 5 din prezenta parte explică modul în care cerințele prevăzute în partea I se aplică medicamentelor pentru terapie avansată. În plus, acolo unde este cazul și ținând seama de specificul medicamentelor pentru terapie avansată, au fost stabilite cerințe suplimentare.

Datorită naturii specifice a medicamentelor pentru terapie avansată, se poate aplica o abordare în funcție de riscuri pentru a determina proporția de date clinice și nonclinice de calitate care trebuie incluse în cererea de autorizare de punere pe piață, în conformitate cu orientările științifice privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor menționate la punctul 4 din „Introducere și principii generale”.

Analiza riscurilor poate acoperi întregul proces de dezvoltare. Factorii de risc care pot fi luați în considerare includ: originea celulelor (autologe, alogene, xenogene), capacitatea de proliferare și/sau diferențiere și de inițiere a unui răspuns imun, nivelul de manipulare celulară, combinarea celulelor cu molecule bioactive sau materiale structurale, natura medicamentelor pentru terapie genică, gradul competenței de replicare a virușilor sau microorganismelor utilizate *in vivo*, nivelul de integrare a secvențelor de acizi nucleici sau a genelor în genom, funcționalitatea pe termen lung, riscul de oncogenicitate și modul de administrare sau utilizare.

De asemenea, analiza riscurilor poate lua în considerare datele clinice și nonclinice disponibile sau experiența relevantă cu alte medicamente asociate pentru terapie avansată.

Orice abatere de la cerințele prezentei anexe va fi justificată științific în modulul 2 din dosarul de cerere. Analiza riscurilor descrisă mai sus va fi, de asemenea, inclusă și descrisă, după caz, în modulul 2. În această situație, se vor discuta metodologia urmată, natura riscurilor identificate și implicațiile abordării în funcție de riscuri pentru programul de dezvoltare și evaluare și se vor descrie orice abateri de la cerințele prezentei anexe care decurg din analiza riscurilor.

2. DEFINIȚII

În sensul prezentei anexe, pe lângă definițiile stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, se aplică și definițiile prevăzute în secțiunile 2.1 și 2.2.

2.1. **Medicament pentru terapie genică**

Medicament pentru terapie genică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

(a) conține o substanță activă care include sau se compune dintr-un acid nucleic recombinant utilizat la sau administrat omului, cu scopul de a ajusta, repara, înlocui, adăuga sau șterge o secvență genetică;

(b) efectul său terapeutic, profilactic sau de diagnostic este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant pe care o conține sau cu produsul expresiei genetice a acestei secvențe.

Medicamentele pentru terapie genică nu includ vaccinurile împotriva bolilor infecțioase.

2.2. **Medicament pentru terapie celulară somatică**

Medicament pentru terapie celulară somatică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

(a) conține sau se compune din celule sau țesuturi care au fost supuse unei manipulări substanțiale astfel încât caracteristicile biologice, funcțiile fiziologice sau proprietățile structurale relevante pentru utilizarea clinică specifică au fost modificate sau din celule sau țesuturi care nu sunt destinate utilizării pentru aceeași (aceleași) funcție (funcții) esențială (esențiale) la primitor și la donator;

(b) este prezentat ca având proprietăți sau este utilizat la sau administrat la om pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticarea unei boli prin acțiunea farmacologică, imunologică sau metabolică a celulelor și țesuturilor sale.

În sensul literei (a), nu sunt considerate manipulări substanțiale în special manipulările enumerate în anexa I la Regulamentul (CE) nr. 1394/2007.

3. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 3

3.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată**

Se va furniza o descriere a sistemului de trasabilitate pe care deținătorul autorizației de punere pe piață intenționează să îl instituie și să îl mențină pentru a asigura trasabilitatea produsului individual și a materiilor prime și materialelor inițiale ale acestuia, incluzând toate substanțele care intră în contact cu celulele sau țesuturile pe care le poate conține, pe parcursul proceselor de aprovizionare de la surse, fabricare, ambalare, depozitare, transport și livrare către spitalul, instituția sau cabinetul particular în care se utilizează produsul.

Sistemul de trasabilitate va fi complementar și compatibil cu cerințele prevăzute în Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([15]), în ceea ce privește celulele și țesuturile umane altele decât celulele sanguine, precum și cu Directiva 2002/98/CE, în ceea ce privește celulele sanguine umane.

3.2. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică**

3.2.1. *Introducere: produs finit, substanță activă și materiale de start*

3.2.1.1. Medicament pentru terapie genică care conține una sau mai multe secvențe de acid nucleic recombinant sau unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic

Medicamentul finit este format din una sau mai multe secvențe de acid nucleic sau din unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic, fiind preparat în recipientul său primar final pentru utilizarea medicală specifică. Medicamentul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din una sau mai multe secvențe de acid nucleic sau din unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic.

([15]) JO L 102, 7.4.2004, p. 48.

3.2.1.2. Medicament pentru terapie genică care conține celule modificate genetic

Medicamentul finit este format din celule modificate genetic preparate în recipientul primar final pentru utilizarea medicală specifică. Medicamentul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din celule modificate genetic cu ajutorul unuia dintre produsele descrise în secțiunea 3.2.1.1 de mai sus.

3.2.1.3. În cazul produselor formate din viruși sau vectori virali, materialele de start sunt componentele din care se obține vectorul viral, respectiv sursa principală a vectorului viral sau plasmidele utilizate la transfecția celulelor de împachetare și a băncii de celule master a liniei celulare de împachetare.

3.2.1.4. În cazul produselor formate din plasmide, vectori nevirali și unul sau mai multe microorganisme modificate genetic, altele decât virușii sau vectorii virali, materialele de start sunt componentele utilizate pentru generarea celulei producătoare, respectiv plasmida, bacteriile gazdă și banca de celule master a celulelor microbiene recombinante.

3.2.1.5. În cazul celulelor modificate genetic, materialele de start sunt componentele folosite la obținerea celulelor modificate genetic, respectiv materialele inițiale pentru producerea vectorului, vectorul și celulele umane sau animale. Principiile bunelor practici de fabricație se aplică începând de la sistemul băncii utilizate pentru producerea vectorului.

3.2.2. *Cerințe specifice*

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și următoarele cerințe:

(a) trebuie furnizate informații cu privire la toate materialele de start folosite la fabricarea substanței active, incluzând produsele necesare pentru modificarea genetică a celulelor umane sau animale și, după caz, pentru cultivarea și conservarea ulterioară a celulelor modificate genetic, luând în considerare eventuala absență a etapelor de purificare;

(b) pentru produsele care conțin un microorganism sau un virus, trebuie furnizate date privind modificarea genetică, analiza secvențelor, atenuarea virulenței, tropismul pentru anumite țesuturi și tipuri de celule, dependența de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale;

(c) impuritățile aferente procesului și impuritățile aferente produsului trebuie descrise în secțiunile relevante din dosar, cu accent special pe contaminanții virali cu competență de replicare dacă vectorul este conceput să nu dețină competență de replicare;

(d) pentru plasmide, trebuie realizată cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a produsului;

(e) pentru celulele modificate genetic, trebuie testate caracteristicile celulelor înainte și după modificarea genetică, precum și înainte și după orice proceduri ulterioare de congelare/depozitare.

Pentru celulele modificate genetic, pe lângă cerințele specifice medicamentelor pentru terapie genică, se aplică și cerințele de calitate privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară (a se vedea secțiunea 3.3).

3.3. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară**

3.3.1. *Introducere: produs finit, substanță activă și materiale de start*

Medicamentul finit este format din substanța activă preparată în recipientul său primar pentru utilizarea medicală specifică și în asocierea sa finală pentru medicamente combinate pentru terapie avansată.

Substanța activă se compune din celulele și/sau țesuturile obținute prin inginerie.

Se consideră materiale de start și alte substanțe (de exemplu, scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule și/sau alte componente) care sunt combinate cu celulele manipulate din care fac parte integrantă, chiar dacă nu sunt de origine biologică.

Materialele utilizate în timpul fabricării substanței active (de exemplu, medii de cultură, factori de creștere) și care nu sunt prevăzute a face parte din substanța activă sunt considerate materii prime.

3.3.2. *Cerințe specifice*

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și următoarele cerințe:

3.3.2.1. Materiale de start

(a) Trebuie furnizate informații sintetice cu privire la donarea, obținerea și testarea de țesuturi și celule umane utilizate ca materiale de start și produse în conformitate cu Directiva 2004/23/CE. Dacă se folosesc ca materiale de start celule sau țesuturi bolnave (de exemplu, țesuturi canceroase), utilizarea acestora trebuie justificată.

(b) Dacă sunt comasate populații de celule alogene, trebuie descrise strategiile de comasare și măsurile de asigurare a trasabilității.

(c) Potențiala variabilitate introdusă prin țesuturile și celulele umane sau animale este considerată drept parte din validarea procesului de fabricație, caracterizarea substanței active și a produsului finit, dezvoltarea de analize, stabilirea specificațiilor și stabilității.

(d) Pentru produsele pe bază de celule xenogene, trebuie furnizate informații privind sursa animalelor (cum ar fi originea geografică, zootehnie, vârstă), criteriile specifice de acceptare, măsurile de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatoare, testarea animalelor pentru depistarea agenților infecțioși, incluzând microorganisme și viruși cu transmitere verticală, și dovezi ale caracterului adecvat al unităților în care sunt ținute animalele.

(e) Pentru produsele pe bază de celule derivate din animale modificate genetic, trebuie descrise caracteristicile specifice ale celulelor asociate cu modificarea genetică. De asemenea, trebuie furnizate o descriere detaliată a metodei de creare și o caracterizare a animalului transgenic.

(f) Pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerințele tehnice prevăzute la secțiunea 3.2.

(g) Trebuie să se descrie și să se justifice schema de testare a oricăror substanțe suplimentare (scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule sau alte componente), care este combinată cu celule obținute prin inginerie din care fac parte integrantă.

(h) Pentru scheme, matrice și dispozitive care se încadrează în definiția unui dispozitiv medical sau a unui dispozitiv medical implantabil activ, trebuie furnizate informațiile menționate la secțiunea 3.4, pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate.

3.3.2.2. Proces de fabricație

(a) Procesul de fabricație trebuie validat pentru a se asigura consecvența loturilor și proceselor, integritatea funcțională a celulelor pe toată durata procesului de fabricație și a transportului până în momentul aplicării sau administrării și starea de diferențiere adecvată.

(b) Dacă celulele sunt cultivate direct în interiorul sau pe o matrice, o schemă sau un dispozitiv, trebuie furnizate informații cu privire la validarea procesului de cultivare a celulelor, sub aspectul creșterii celulelor, funcționării și integrității combinației.

3.3.2.3. Caracterizare și strategie de control

(a) Trebuie furnizate informații relevante cu privire la caracterizarea populației de celule sau a combinației de celule sub aspectul identității, purității (de exemplu, agenți microbieni și contaminanți celulari accidentali), viabilității, potenței, cariologiei, oncogenicității și conformității pentru utilizarea medicală specifică. Trebuie să se demonstreze stabilitatea genetică a celulelor.

(b) Trebuie furnizate informații calitative și, dacă este posibil, cantitative despre impuritățile aferente produsului și procesului, precum și despre orice material care poate introduce produse de degradare în timpul fabricării. Gradul de determinare a impurităților trebuie justificat.

(c) Dacă anumite teste pentru eliberarea seriilor nu pot fi efectuate pe substanța activă sau pe produsul finit, ci doar pe intermediari cheie și/sau ca teste în timpul procesului, acest lucru trebuie justificat.

(d) În cazul în care sunt prezente molecule biologic active (cum ar fi factori de creștere, citokine) drept componente ale produsului pe bază de celule, trebuie furnizată o caracterizare a impactului și interacțiunii acestora cu alte componente ale substanței active.

(e) În cazul în care o structură tridimensională face parte din funcția prevăzută, starea de diferențiere, organizarea structurală și funcțională a celulelor și, dacă este cazul, matricea extracelulară generată trebuie incluse în caracterizarea acestor produse pe bază de celule. Dacă este necesar, investigațiile nonclinice pot completa caracterizarea fizico-chimică.

3.3.2.4. Excipienți

Pentru excipientul (excipienții) utilizat (utilizați) în medicamentele pe bază de celule sau țesuturi (de exemplu, componentele mediului de transport), se aplică cerințele privind excipienții noi stabilite în partea I din prezenta anexă, cu excepția cazului în care există date cu privire la interacțiunile dintre celule sau țesuturi și excipienți.

3.3.2.5. Studii de dezvoltare

Descrierea programului de dezvoltare trebuie să se refere la alegerea materialelor și proceselor. În special, trebuie discutată integritatea populației de celule, astfel cum apar în formularea finală.

3.3.2.6. Materiale de referință

Trebuie să se documenteze și să se caracterizeze un standard de referință, relevant și specific pentru substanța activă și/sau produsul finit.

3.4. **Cerințe specifice privind dispozitivele medicale care conțin medicamente pentru terapie avansată**

3.4.1. *Dispozitive medicale care conțin medicamente pentru terapie avansată menționate la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007*

Trebuie furnizată o descriere a caracteristicilor fizice și a performanțelor produsului, precum și o descriere a metodelor de concepere a produsului.

Trebuie descrise interacțiunea și compatibilitatea dintre gene, celule și/sau țesuturi și componentele structurale.

3.4.2. *Medicamente combinate pentru terapie avansată definite la articolul 2 alineatul (1) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007*

Pentru partea celulară sau tisulară a medicamentului combinat pentru terapie avansată, se aplică cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară menționate la secțiunea 3.3, iar în cazul celulelor modificate genetic se aplică cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie genică menționate la secțiunea 3.2.

Dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ poate fi parte integrantă din substanța activă. În cazul în care dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ este combinat cu celulele în timpul fabricării sau al aplicării ori administrării produselor finale, acesta este considerat parte integrantă a produsului finit.

Trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ (parte integrantă a substanței active sau a produsului finit), relevante pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate. Aceste informații includ:

(a) informații cu privire la alegerea și funcția prevăzută a dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ și demonstrarea compatibilității dispozitivului cu alte componente ale produsului;

(b) dovezi ale conformității părții de dispozitiv medical cu cerințele esențiale prevăzute în anexa I la Directiva 93/42/CEE a Consiliului ([16]) sau ale conformității părții de dispozitiv implantabil activ cu cerințele esențiale prevăzute în anexa 1 la Directiva 90/385/CEE a Consiliului ([17]);

(c) după caz, dovezi ale conformității dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ cu cerințele BSE/TSE prevăzute în Directiva 2003/32/CE a Comisiei ([18]);

(d) dacă sunt disponibile, rezultatele oricărei evaluări a părții de dispozitiv medical sau a părții de dispozitiv medical implantabil activ realizate de un organism notificat în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE.

Organismul notificat care a efectuat evaluarea menționată la litera (d) din prezenta secțiune pune la dispoziție, la cererea autorității competente care evaluează cererea, orice informații referitoare la rezultatele evaluării în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE. Acestea pot include informații și documente conținute în solicitarea de evaluare a conformității în cauză, în cazul în care aceste informații sunt necesare pentru evaluarea în ansamblu a medicamentului combinat pentru terapii avansate.

4. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 4

4.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată**

Este posibil ca cerințele menționate în partea I, modulul 4 din prezenta anexă referitoare la testarea farmacologică și toxicologică a medicamentelor să nu fie întotdeauna adecvate, din cauza proprietăților structurale și biologice unice și diverse ale medicamentelor pentru terapie avansată. Cerințele tehnice de la secțiunile 4.1, 4.2 și 4.3 explică modul în care se aplică cerințele menționate în partea I din prezenta anexă medicamentelor pentru terapie avansată. Acolo unde este cazul și în funcție de specificul medicamentelor pentru terapie avansată, au fost stabilite cerințe suplimentare.

Motivația dezvoltării nonclinice și criteriile utilizate la alegerea speciilor și modelelor relevante (*in vitro* și *in vivo*) trebuie discutate și justificate în rezumatul detaliat nonclinic. Modelul (modelele) de animal(e) ales(e) pot include animale imunocompromise, knockout, „umanizate" sau transgenice. Trebuie avute în vedere modele omoloage (de exemplu, celule de la șoarece analizate la șoareci) sau modele de imitare a bolilor, în special pentru studiile de imunogenitate și imunotoxicitate.

Pe lângă cerințele prevăzute în partea I, trebuie furnizate și informații cu privire la siguranța, conformitatea și biocompatibilitatea tuturor componentelor structurale (cum ar fi matrice, scheme și dispozitive) și a oricăror substanțe suplimentare (de exemplu, produse celulare, biomolecule, biomateriale și substanțe chimice) prezente în produsul finit. Trebuie să se țină seama de proprietățile fizice, mecanice, chimice și biologice ale acestora.

4.2. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică**

Pentru a determina dimensiunea și tipul studiilor nonclinice necesare pentru determinarea nivelului adecvat de date privind siguranța nonclinică, trebuie să se țină seama de concepția și tipul de medicament pentru terapie genică.

4.2.1. *Farmacologie*

(a) Se furnizează studii *in vitro* și *in vivo* ale acțiunilor asociate cu utilizarea terapeutică propusă (respectiv, studii farmacodinamice de confirmare a conceptului), folosind modele și specii de animale relevante cu scopul de a demonstra că secvența de acid nucleic atinge ținta vizată (organul sau celulele țintă) și îndeplinește funcția vizată (nivel de expresie și activitate funcțională). Se menționează durata funcționării secvenței de acid nucleic și schema de dozare propusă din studiile clinice.

(b) Selectivitatea țintei: Dacă medicamentul pentru terapie genică este prevăzut să aibă o funcționalitate selectivă sau limitată la țintă, se prezintă studii pentru confirmarea specificității și duratei funcționalității și activității în celulele și țesuturile țintă.

([16]) JO L 169, 12.7.1993, p. 1.
([17]) JO L 189, 20.7.1990, p. 17.
([18]) JO L 105, 26.4.2003, p. 18.

4.2.2. *Farmacocinetică*

(a) Studiile de biodistribuție includ investigații referitoare la persistență, eliminare și mobilizare. De asemenea, studiile de biodistribuție vizează și riscul de transmitere a liniei de germeni.

(b) Se prezintă investigații privind excreția și riscul de transmitere la terți, împreună cu evaluarea riscurilor pentru mediu, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

4.2.3. *Toxicologie*

(a) Trebuie evaluată toxicitatea medicamentului finit pentru terapie genică. În plus, în funcție de tipul de produs, trebuie să se aibă în vedere testarea individuală a substanței active și a excipienților. Trebuie evaluat efectul *in vivo* al produselor asociate secvenței de acid nucleic exprimate care nu sunt destinate funcției fiziologice.

(b) Studiile de toxicitate după doza unică pot fi combinate cu studii farmacologice și farmacocinetice privind siguranța, de exemplu, pentru investigarea persistenței.

(c) Trebuie prezentate studii de toxicitate după doză repetată atunci când se prevede dozarea multiplă la subiecți umani. Modul și schema de administrare trebuie să reflecte cu strictețe dozarea clinică planificată. Pentru cazurile în care dozarea unică poate determina funcționalitatea prelungită a secvenței de acid nucleic la om, trebuie avute în vedere studii de toxicitate după doză repetată. Durata acestor studii poate fi mai lungă decât cea a studiilor de toxicitate standard, în funcție de persistența medicamentului pentru terapie genică și de potențialele riscuri anticipate. De asemenea, trebuie prezentată o justificare a duratei.

(d) Genotoxicitatea trebuie studiată. Totuși, studiile de genotoxicitate standard se efectuează numai atunci când sunt necesare pentru testarea unei anumite impurități sau a unei anumite componente a sistemului de administrare.

(e) Carcinogenitatea trebuie studiată. Nu sunt necesare studii de carcinogenitate standard efectuate pe rozătoare pe toată durata lor de viață. Totuși, în funcție de tipul de produs, se evaluează potențialul tumorigen pe modele *in vivo*/*in vitro* relevante.

(f) Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării: se furnizează studii privind efectele asupra fertilității și asupra funcției generale de reproducere. Se prezintă studii de toxicitate embriofetală și perinatală și studii privind transmiterea liniei de germeni, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

(g) *Studii de toxicitate suplimentare*

— Studii de integrare: se prezintă studii de integrare pentru orice medicament utilizat în terapie genică, cu excepția situației în care lipsa acestor studii este justificată științific, de exemplu, pentru că secvențele de acid nucleic nu pătrund în nucleul celulei. Pentru medicamentele pentru terapie genică considerate a fi incapabile de integrare se realizează studii de integrare dacă informațiile privind biodistribuția indică un risc de transmitere a liniei de germeni.

— Imunogenitate și imunotoxicitate: se studiază potențialele efecte imunogene și imunotoxice.

4.3. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară**

4.3.1. *Farmacologie*

(a) Studiile farmacologice primare trebuie să fie adecvate pentru a face dovada conceptului. Trebuie studiată interacțiunea produselor pe bază de celule cu țesutul înconjurător.

(b) Trebuie să se determine cantitatea de produs necesară pentru atingerea efectului dorit/dozei eficace și, în funcție de tipul de produs, frecvența de administrare.

(c) Trebuie avute în vedere studii farmacologice secundare pentru a se evalua efectele fiziologice potențiale care nu sunt asociate cu efectul terapeutic dorit al medicamentului pentru terapie celulară somatică, al produsului obținut prin inginerie tisulară sau al substanțelor suplimentare, deoarece ar putea fi secretate molecule biologic active, pe lângă proteina (proteinele) de interes, sau proteina (proteinele) de interes ar putea avea situri țintă nedorite.

4.3.2. *Farmacocinetică*

(a) Nu sunt necesare studii farmacocinetice convenționale pentru investigarea absorbției, distribuției, metabolizării și excreției. Cu toate acestea, trebuie investigați parametri precum viabilitatea, longevitatea, distribuția, creșterea, diferențierea și migrarea, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

(b) În ceea ce privește medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară care produc în mod sistematic biomolecule active trebuie să se studieze distribuția, durata și volumul de expresie al acestor molecule.

4.3.3. *Toxicologie*

(a) Trebuie evaluată toxicitatea produsului finit. Trebuie avute în vedere teste individuale ale substanței (substanțelor) active, excipienților, substanțelor suplimentare și ale oricăror impurități asociate procesului.

(b) Durata observațiilor poate fi mai mare decât la studiile de toxicitate standard, luându-se în considerare durata de viață anticipată a medicamentului și profilul său farmacodinamic și farmacocinetic. Trebuie furnizată o justificare a duratei.

(c) Nu sunt necesare studii de carcinogenitate și genotoxicitate convenționale, cu excepția celor referitoare la potențialul tumorigen al produsului.

(d) Trebuie studiate potențialele efecte imunogene și imunotoxice.

(e) În cazul produselor pe bază de celule care conțin celule animale, trebuie tratate aspectele specifice de siguranță asociate, cum ar fi transmiterea la om a agenților patogeni xenogeni.

5. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 5

5.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată**

5.1.1. Cerințele specifice din această secțiune a părții IV reprezintă cerințe suplimentare celor prevăzute în modulul 5 din partea I a prezentei anexe.

5.1.2. Când aplicarea clinică a medicamentelor pentru terapie avansată impune o terapie concomitentă specifică și presupune proceduri chirurgicale, trebuie investigată și descrisă procedura terapeutică în ansamblu. Trebuie furnizate informații cu privire la standardizarea și optimizarea acestor proceduri în timpul dezvoltării clinice.

În cazul în care dispozitivele medicale utilizate în timpul procedurilor chirurgicale pentru aplicarea, implantarea sau administrarea medicamentului pentru terapii avansate pot avea un impact asupra eficacității sau siguranței produsului pentru terapii avansate, trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivele respective.

Trebuie definită expertiza specifică necesară pentru realizarea activităților de aplicare, implantare, administrare sau urmărire. Atunci când este necesar, se furnizează planul de formare a cadrelor din domeniul sănătății în ceea ce privește procedurile de utilizare, aplicare, implantare sau administrare a acestor produse.

5.1.3. Având în vedere că, datorită naturii medicamentelor pentru terapie avansată, procesul lor de fabricație se poate modifica pe parcursul dezvoltării clinice, ar putea fi necesare studii suplimentare pentru demonstrarea comparabilității.

5.1.4. În timpul dezvoltării clinice, trebuie abordate riscurile care apar din cauza potențialilor agenți infecțioși sau a utilizării de materiale derivate din surse animale, precum și măsurile luate pentru a reduce aceste riscuri.

5.1.5. Selectarea dozei și graficul de administrare trebuie definite prin studii de determinare a dozei.

5.1.6. Eficacitatea indicațiilor propuse trebuie justificată prin rezultate relevante ale studiilor clinice care utilizează criterii de evaluare clinic semnificative pentru destinația de utilizare. În anumite condiții clinice, pot fi necesare dovezi ale eficacității pe termen lung. Trebuie prezentată strategia de evaluare a eficacității pe termen lung.

5.1.7. În Planul de management al riscurilor se include o strategie pentru urmărirea pe termen lung a siguranței și eficacității.

5.1.8. În cazul medicamentelor combinate pentru terapie avansată, studiile de siguranță și eficacitate trebuie concepute pentru și derulate pe medicamentul combinat în ansamblul său.

5.2. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică**

5.2.1. *Studii farmacocinetice la om*

Studiile farmacocinetice la om trebuie să includă următoarele aspecte:

(a) studii de excreție, pentru a investiga excreția medicamentelor pentru terapie genică;

(b) studii de biodistribuție;

(c) studii farmacocinetice ale medicamentului și fracțiunilor de expresie a genelor (de exemplu, proteine exprimate sau semnături genomice).

5.2.2. *Studii farmacodinamice la om*

Studiile farmacodinamice la om trebuie să vizeze expresia și funcționarea secvenței de acid nucleic după administrarea medicamentului pentru terapie genică.

5.2.3. *Studii de siguranță*

Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:

(a) apariția vectorului cu competență de replicare;

(b) apariția de noi tulpini;

(c) rearanjarea secvențelor genomice existente;

(d) proliferarea neoplastică datorată mutagenității inserționale.

5.3. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică**

5.3.1. *Medicamente pentru terapie celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite*

În ceea ce privește medicamentele pentru terapia celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite, trebuie abordat profilul farmacocinetic (în special, distribuția, durata și volumul de expresie) al acestor molecule, dacă este realizabil.

5.3.2. *Biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică*

Biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică trebuie urmărite pe parcursul dezvoltării clinice.

5.3.3. *Studii de siguranță*

Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:

(a) distribuția și grefarea după administrare;

(b) grefarea ectopică;

(c) transformarea oncogenă și fidelitatea liniei de celule/țesuturi.

5.4. **Cerințe specifice privind produsele obținute prin inginerie tisulară**

5.4.1. *Studii farmacocinetice*

În cazul în care studiile farmacocinetice convenționale nu sunt relevante pentru produsele obținute prin inginerie tisulară, trebuie urmărite biodistribuția, persistența și degradarea componentelor produsului obținut prin inginerie tisulară în timpul dezvoltării clinice.

5.4.2. *Studii farmacodinamice*

Trebuie concepute studii farmacodinamice care trebuie adaptate la specificul produselor obținute prin inginerie tisulară. Trebuie prezentate dovezile de „confirmare a conceptului" și cinetica produsului pentru obținerea regenerării, reparării sau înlocuirii vizate. Trebuie avuți în vedere markerii farmacodinamici adecvați asociați funcției (funcțiilor) și structurii vizate.

5.4.3. *Studii de siguranță*

Se aplică secțiunea 5.3.3.

Anexa III

CONDIȚII PENTRU CALIFICAREA UNEI PERSOANE CALIFICATE

1. Persoana calificată trebuie să dețină o diplomă universitară în una sau mai multe dintre următoarele discipline științifice: farmacie, medicină, medicină veterinară, chimie, chimie farmaceutică și tehnologie farmaceutică, biologie.

2. Persoana calificată trebuie să fi dobândit experiență practică cu normă întreagă timp de cel puțin doi ani în una sau mai multe întreprinderi care sunt producători autorizați, obținând suficiente cunoștințe privind fabricarea, testarea, lanțurile de aprovizionare, bunele practici de fabricație și sistemele de calitate farmaceutică, precum și procesele de reglementare și conținutul dosarelor pentru asigurarea calității medicamentelor.

3. O persoană calificată trebuie să dețină o diplomă, un certificat sau alt titlu de calificare oficiale, acordate la absolvirea unui ciclu de studii universitare sau a unui ciclu recunoscut ca echivalent de către statul membru în cauză, care să cuprindă o perioadă de cel puțin patru ani de studii teoretice și practice în una dintre următoarele discipline științifice: farmacie, medicină, medicină veterinară, chimie, chimie farmaceutică și tehnologie farmaceutică, biologie.

   Cu toate acestea, este recunoscută și o durată minimă de studii universitare de trei ani și jumătate, cu condiția ca acest ciclu de studii să fie urmat de o perioadă de formare teoretică și practică cu durata minimă de un an, care să includă și o perioadă de formare de cel puțin șase luni într-o farmacie de circuit deschis, coroborate de un examen de nivel universitar.

   În cazul în care într-un stat membru coexistă două cicluri de studii universitare sau două cicluri recunoscute ca fiind echivalente de către stat și în cazul în care unul dintre acestea durează patru ani și celălalt trei ani, se consideră că diploma, certificatul sau orice alt titlu de calificare oficial sau recunoscut ca echivalent, acordate la absolvirea ciclului de studii de trei ani, îndeplinesc condițiile referitoare la durată menționate în al doilea paragraf, cu condiția ca diplomele, certificatele sau alte titluri de calificare oficiale, acordate la absolvirea ambelor tipuri de cursuri, să fie recunoscute ca echivalente de către statul în cauză.

   Ciclul de studii include studii teoretice și practice în cel puțin următoarele discipline fundamentale:

   (a) fizică experimentală;

   (b) Chimie generală și anorganică

   (c) Chimie organică

   (d) Chimie analitică

   (e) Chimie farmaceutică, inclusiv analiza medicamentelor

   (f) Biochimie generală și aplicată (medicală)

   (g) Fiziologie

   (h) Microbiologie

   (i) Farmacologie

   (j) Tehnologie farmaceutică

   (k) Toxicologie

   (l) farmacognozie (studiul compoziției și al efectelor substanțelor active naturale de origine vegetală și animală).

   Studiile în aceste discipline ar trebui să fie structurate în așa fel încât să permită persoanei în cauză să îndeplinească obligațiile specificate la articolul 153.

   În măsura în care anumite diplome, certificate sau alte titluri de calificare oficiale, menționate în primul paragraf, nu îndeplinesc criteriile stabilite în prezentul alineat, autoritatea competentă a statului membru se asigură că persoana în cauză prezintă dovezi care să ateste că posedă cunoștințe adecvate în disciplinele respective.

4. Persoana calificată trebuie să fi acumulat o experiență practică de cel puțin doi ani în una sau mai multe întreprinderi sau entități non-profit autorizate pentru fabricarea medicamentelor, în activități de analiză calitativă a medicamentelor și de analiză cantitativă a substanțelor active, precum și în activități de testare și control necesare pentru asigurarea calității medicamentelor.

5. O persoană care, din momentul aplicării celei de a doua Directive 75/319/CEE a Consiliului ([1]), desfășoară, într-un stat membru, activitățile persoanei menționate la articolul 152, fără a îndeplini dispozițiile prezentei anexe, poate continua să desfășoare aceste activități în cadrul Uniunii.

6. Titularul unei diplome, al unui certificat sau al altui titlu de calificare oficială acordate la absolvirea unui ciclu de studii universitare sau a unui ciclu recunoscut ca echivalent de către statul membru în cauză, într-o disciplină științifică care să îi permită să desfășoare activitățile persoanei menționate la articolul 48 în conformitate cu legislația statului membru în cauză, poate, în cazul în care și-a început studiile respective înainte de 21 mai 1975, să fie considerat calificat să efectueze în statul membru respectiv sarcinile persoanei menționate la articolul 152, cu condiția să fi desfășurat în prealabil, înainte de 21 mai 1985, timp de cel puțin doi ani și ca urmare a notificării prezentei directive, în una sau mai multe dintre întreprinderile autorizate pentru fabricație, activitățile următoare: supravegherea producției sau analiza calitativă și cantitativă a substanțelor active, precum și, testele și controalele necesare pentru asigurarea calității medicamentelor, sub directa autoritate a persoanei menționate la articolul 152.

([1]) A doua Directivă 75/319/CEE a Consiliului din 20 mai 1975 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative privind medicamentele (JO L 147, 9.6.1975, p. 13). Directiva nu mai este în vigoare.

Anexa IV

ETICHETARE

Pe ambalajul exterior al medicamentelor sau, în cazul în care nu există ambalaj exterior, pe ambalajul direct trebuie să figureze informațiile următoare:

(a) denumirea medicamentului, inclusiv în Braille, urmată de concentrație și de forma farmaceutică și, după caz, menționarea celor cărora le este destinat (nou-născuți, copii sau adulți); în cazul în care medicamentul conține până la trei substanțe active, este inclusă denumirea comună internațională (DCI)***, în afara cazului în care aceasta face parte deja din denumirea medicamentului,*** sau, în cazul în care nu există, denumirea comună; **[AM 332]**

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

(c) forma farmaceutică și conținutul produsului exprimat în greutate, volum sau număr de doze ale medicamentului;

(d) o listă a excipienților cunoscuți ca având o acțiune recunoscută sau un efect recunoscut și incluși în orientări indicații detaliate publicate în conformitate cu articolul 68;

(e) modul de administrare și, după caz, calea de administrare. Se va lăsa un spațiu pentru menționarea dozei prescrise;

(f) un avertisment special că medicamentul trebuie păstrat astfel încât să nu fie la îndemâna și în raza vizuală a copiilor;

(g) o atenționare specială, dacă aceasta este necesară, pentru medicament;

***(ga) în cazul antimicrobienilor, un avertisment potrivit căruia utilizarea necorespunzătoare și eliminarea în absența unor condiții de siguranță a medicamentului contribuie la rezistența la antimicrobiene;*** **[AM 333]**

(h) data expirării, în termeni clari (lună/an);

(i) precauțiile speciale pentru depozitare, dacă este cazul;

(j) măsuri speciale de precauție legate de eliminarea medicamentelor nefolosite sau a deșeurilor derivate din medicamente, ~~după caz,~~ precum și o trimitere la orice sistem de colectare adecvat care se aplică; **[AM 334]**

(k) numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață și, după caz, numele reprezentantului desemnat de titular pentru a-l reprezenta;

(l) numărul autorizației de introducere pe piață a medicamentului;

(m) numărul lotului de fabricație;

(n) în cazul medicamentelor care nu se eliberează pe bază de rețetă, instrucțiuni de folosire;

(o) pentru medicamente, altele decât produsele radiofarmaceutice menționate la articolul 67 alineatul (1), elemente de siguranță care să permită distribuitorilor angro și persoanelor autorizate sau îndreptățite să furnizeze medicamente populației:

(i) să verifice autenticitatea medicamentului; și

(ii) să identifice pachetele individuale,

— precum și un dispozitiv care să permită să se verifice dacă ambalajul exterior a fost modificat ilicit.

Anexa V

CONȚINUTUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI PRIMAR

Rezumatul caracteristicilor produsului conține, în ordinea indicată mai jos, următoarele informații:

(1) denumirea medicamentului urmată de concentrație și de forma farmaceutică;

(2) compoziția cantitativă și calitativă în substanțe active ai excipientului, a cărei cunoaștere este esențială pentru administrarea corectă a medicamentului. Se folosește denumirea comună sau descrierea chimică;

(3) forma farmaceutică.

(4) informații clinice:

(a) indicații terapeutice,

(b) posologie și mod de administrare la adulți și, în măsura în care este necesar, la copii,

(c) contraindicații,

(d) avertizări speciale și măsuri de precauție la utilizare, iar pentru medicamentele imunologice, măsuri speciale de precauție aplicabile persoanelor care manipulează aceste medicamente și le administrează pacienților, împreună cu măsurile de precauție luate de pacient,

(e) interacțiunile cu alte medicamente și alte forme de interacțiune,

(f) folosirea în timpul sarcinii și al perioadei de lactație,

(g) efecte asupra capacității de conducere și de utilizare a mașinilor,

(h) efecte adverse,

(i) supradozaj (simptome, proceduri de urgență, antidoturi).

(5) proprietățile farmacologice:

(a) proprietăți farmacodinamice,

(b) proprietăți farmacocinetice,

(c) date privind siguranța nonclinică.

(6) particularități farmaceutice:

(a) lista excipienților,

(b) incompatibilități majore,

(c) durata de păstrare, în cazul în care este necesar, după reconstituirea medicamentului sau când ambalajul direct este deschis pentru prima dată,

(d) măsuri speciale de precauție pentru păstrare,

(e) natura și conținutul recipientului,

(f) măsuri speciale de precauție pentru eliminarea medicamentelor folosite sau a deșeurilor provenite din folosirea acestor produse, ~~după caz~~***precum și orice sistem desemnat de colectare existent***. În cazul antimicrobienilor, în plus față de măsurile de precauție, un avertisment conform căruia eliminarea necorespunzătoare a medicamentului contribuie la rezistența la antimicrobiene~~.~~**; [AM 335]**

(7) titularul autorizației de introducere pe piață.

(8) numărul autorizației de comercializare.

(9) data primei autorizații de introducere pe piață sau data de reînnoire a autorizației de introducere pe piață.

(10) data revizuirii textului.

(11) pentru medicamentele radiofarmaceutice, detalii complete privind dozimetria internă a radiațiilor.

(12) pentru medicamentele radiofarmaceutice, instrucțiuni detaliate suplimentare pentru prepararea imediată și controlul de calitate a acestui preparat și, după caz, durata maximă de stocare în timpul căreia orice preparat intermediar, precum un eluat sau medicamentul radiofarmaceutic gata de utilizat, îndeplinește specificațiile prevăzute.

Pentru autorizațiile de comercializare în temeiul articolelor 9-12 și modificările ulterioare, nu există obligația de a include părțile din rezumatul caracteristicilor de produs ale medicamentului de referință care fac trimitere la indicații sau forme de dozare care sunt încă reglementate de legea brevetelor la data introducerii pe piață a unui medicament generic sau a unui medicament biosimilar.

Anexa VI

CONȚINUTUL PROSPECTULUI ÎNSOȚITOR

Prospectul însoțitor conține, în ordinea indicată mai jos, următoarele informații:

(1) pentru identificarea medicamentului:

(a) denumirea medicamentului urmată de concentrație și de forma farmaceutică și, după caz, menționarea celor cărora le este destinat (nou-născuți, copii sau adulți). Denumirea comună se include în cazul în care medicamentul conține numai o singură substanță activă și în cazul în care denumirea este o denumire inventată;

(b) categoria farmaco-terapeutică sau tipul de activitate în termeni ușor de înțeles pentru pacient;

(2) indicațiile terapeutice;

***(2a) o secțiune cu informații esențiale ce reflectă rezultatele consultărilor cu organizațiile pacienților pentru a asigura că prospectul este lizibil, clar și ușor de utilizat;*** **[AM 336]**

(3) o listă de informații necesare înainte de luarea medicamentului:

(a) contraindicațiile;

(b) măsuri adecvate de precauție pentru folosire;

(c) forme de interacțiune cu alte medicamente și alte forme de interacțiune (de exemplu alcool, tutun, alimente) care pot afecta acțiunea medicamentului;

(d) atenționări speciale;

(4) instrucțiunile necesare și obișnuite pentru o bună utilizare, în special:

(a) dozajul,

(b) metoda și, după caz, calea de administrare ***și, atunci când este pertinent, o descriere a dispozitivului de măsurare sau de administrare, precum și etapele individuale relevante ale pregătirii și administrării medicamentului***; **[AM 337]**

(c) frecvența de administrare, cu menționarea, atunci când este cazul, a momentului adecvat de folosire sau administrare a produsului;

— și, după cum este cazul, în funcție de natura produsului:

(d) durata tratamentului, atunci când trebuie limitată;

(e) măsurile care trebuie luate în caz de supradoză (simptome, proceduri de urgență);

(f) atitudinea de adoptat în caz că una sau mai multe doze nu au fost luate;

(g) indicarea, după caz, a riscului unui sindrom de sevraj;

(h) o recomandare specifică de consultare a medicului sau a farmacistului, după cum este cazul, pentru orice lămurire privind folosirea medicamentului;

(5) o descriere a reacțiilor adverse care pot apărea în timpul utilizării normale a medicamentului și, dacă este cazul, acțiunile de întreprins în acest caz;

(6) trimiteri la următoarele elemente:

(a) data expirării indicată pe etichetă, cu un avertisment împotriva utilizării medicamentului după această dată;

(b) atunci când este cazul, măsuri speciale de precauție pentru depozitare;

(c) dacă este necesar, un avertisment cu privire la semnele vizibile de deteriorare;

(d) compoziția calitativă completă (în substanțe active și excipienți) și compoziția cantitativă în substanțe active, utilizând denumiri comune, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;

(e) forma farmaceutică și conținutul în greutate, volum sau unități de concentrație, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;

(f) informații privind locul în care prospectul este disponibil în formate accesibile persoanelor cu handicap;

(g) numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață și, dacă este cazul, numele reprezentanților săi numiți în statele membre;

(h) denumirea și adresa producătorului.

(7) data la care prospectul însoțitor a fost ultima oară revizuit;

(8) în cazul antimicrobienilor, un avertisment conform căruia utilizarea și eliminarea necorespunzătoare a medicamentului contribuie la rezistența la antimicrobiene.

Lista prevăzută la punctul 3 trebuie:

(a) să țină seama de situația specifică a anumitor categorii de utilizatori (copii, femei însărcinate sau care alăptează, persoane în vârstă, persoane prezentând patologii specifice și persoane cu handicap);

(b) să menționeze, după caz, efectele posibile asupra capacității de a conduce sau de a utiliza mașini;

(c) să includă lista excipienților a căror cunoaștere este importantă pentru o utilizare sigură și eficientă a medicamentului și care sunt incluși în indicațiile detaliate menționate la articolul 77.

***Prospectul poate conține, de asemenea, informații privind importanța respectării tratamentului și sprijinul disponibil pentru respectare în statul membru.*** **[AM 338]**

Anexa VII

DOMENII PENTRU CADRELE ADAPTATE MENȚIONATE LA ARTICOLUL 28

Medicamente care conțin bacteriofagi, în cazurile în care medicamentul are o compoziție variabilă în funcție de contextul clinic specific.

Anexa VIII

TABEL DE CORESPONDENȚĂ

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 2 alineatul (1) | | Articolul 1 alineatele (1) și (2) |
| Articolul 2 alineatul (2) | | Articolul 1 alineatul (4) |
| Articolul 2 alineatul (3) | | Articolul 1 alineatul (3) și articolul 142 alineatul (1), a doua teză |
| Articolul 3 alineatele (1), (2) și (3) | | Articolul 1 alineatul (5) literele (a), (b) și (c) |
| Articolul 3 alineatul (7) | | Articolul 2 alineatele (1) și (2) |
| Articolul 4 alineatul (4) | | Articolul 1 alineatul (10) litera (a) |
| Articolul 110 | | Articolul 1 alineatul (7) |
| Articolul 4 alineatul (3) | | Articolul 1 alineatul (9) |
| Articolul 4 alineatul (5) | | Articolul 1 alineatul (8) |
| Articolul 5 alineatul (1) | | Articolul 3 alineatul (1) |
| Articolul 5 alineatul (2) | | Articolul 3 alineatul (2) |
| Articolul 5 alineatul (3) | | Articolul 3 alineatul (3) |
| Articolul 5 alineatul (4) | | Articolul 3 alineatul (4) |
| Articolul 6 alineatul (1) | | Articolul 5 |
| Articolul 6 alineatul (2) | | Articolul 16 alineatul (1) |
| Articolul 7 | | Articolul 16 alineatul (2) |
| Articolul 6 alineatul (1) | | Articolul 5 alineatul (1) |
| Articolul 8 alineatul (3) | | Articolul 6 alineatul (2) și anexa I |
| Articolul 8 alineatul (3), al doilea și al treilea paragraf | | Articolul 6 alineatele (3) și (4) |
| | Articolul 7 și articolul 8 | Articolul 6 alineatul (5) |
| | Articolul 9 | Articolul 6 alineatul (6) |
| Articolul 12 | | Articolul 7 |
| Articolul 10 alineatul (1), primul paragraf | | Articolul 9 alineatul (1) |
| Articolul 10 alineatul (2) litera (b), a treia teză | | Articolul 9 alineatul (3), al doilea paragraf |
| Articolul 10 alineatul (1), al treilea paragraf | | Articolul 9 alineatul (3) |
| Articolul 10 alineatul (2) litera (b), a doua teză | | Articolul 9 alineatul (4) |
| Articolul 10 alineatul (3) | | Articolul 10 |
| Articolul 10 alineatul (4) | | Articolul 11 |
| Articolul 10a | | Articolul 13 |
| Articolul 10c | | Articolul 14 |
| Articolul 17 alineatul (1), primul paragraf | | Articolul 30 |
| Articolul 17 alineatul (1), al doilea paragraf | | Articolul 33 alineatele (1) și (2) și articolul 35 |
| Articolul 17 alineatul (2) | | Articolul 33 alineatul (3) |
| Articolul 18 | | Articolul 33 alineatul (4) |

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 19 alineatul (1) | | Articolul 29 alineatul (1) literele (a), (b) și (c) |
| | Articolul 23 alineatul (1) | Articolul 48 alineatele (1) și (2) |
| | Articolul 23 alineatul (2), primul paragraf, teza introductivă și literele (a) și (b) | Articolul 48 alineatul (3) |
| | Articolul 23 alineatul (2), al doilea paragraf | Articolul 48 alineatul (4) |
| | Articolul 23 alineatul (3), al doilea paragraf | Articolul 48 alineatul (5) |
| | Articolul 24 | Articolul 48 alineatul (6) |
| | Articolul 28 alineatul (1), al doilea paragraf | Articolul 49 alineatul (1) |
| | Articolul 28 alineatul (2) | Articolul 49 alineatul (2) |
| | Articolul 28 alineatul (3), prima teză | Articolul 49 alineatul (3) |
| | Articolul 29, al treilea paragraf | Articolul 49 alineatul (4) |
| Articolul 20, primul paragraf | | Articolul 8 |
| Articolul 21 | | Articolul 43 |
| Articolul 21a, primul paragraf | | Articolul 44 alineatul (1) literele (a)-(f) |
| Articolul 21a, al doilea paragraf | | Articolul 44 alineatul (2) |
| Articolul 22 | | Articolul 45 alineatele (1) și (2) |
| Articolul 26 alineatul (1) | | Articolul 47 alineatul (1) literele (a), (b) și (c) |
| Articolul 26 alineatele (2) și (3) | | Articolul 47 alineatele (2) și (3) |
| Articolului 6 alineatul (1a) | | Articolul 56 alineatul (1) |
| Articolul 23a, primul paragraf | | Articolul 56 alineatul (2) |
| Articolul 8 alineatul (2) | | Articolul 56 alineatul (6) |
| Articolul 23a, al treilea paragraf | | Articolul 56 alineatul (9) |
| Articolul 25 | | Articolul 61 |
| Articolul 70 | | Articolul 50 |
| Articolul 71 alineatul (1) | | Articolul 51 alineatul (1) literele (a)-(d) |
| Articolul 71 alineatul (2) | | Articolul 51 alineatul (3) |
| Articolul 71 alineatul (3) | | Articolul 51 alineatul (4) |
| Articolul 71 alineatele (4) și (5) | | Articolul 51 alineatele (5) și (6) |
| Articolul 72 | | Articolul 52 |
| Articolul 73 | | Articolul 53 |
| Articolul 74 | | Articolul 54 |
| Articolul 74a | | Articolul 55 |
| Articolul 11, primul paragraf, teza introductivă | | Articolul 62 alineatul (1) |
| Articolul 11, al doilea paragraf | | Articolul 62 alineatul (2) |
| Articolul 11, al patrulea paragraf | | Articolul 62 alineatul (3) |
| Articolul 58 | | Articolul 63 alineatul (1) |
| Articolul 63 alineatul (2), primul paragraf, teza introductivă | | Articolul 63 alineatul (2) |

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 58 | | Articolul 63 alineatul (4) |
| Articolul 59 alineatul (1), primul paragraf, teza introductivă | | Articolul 64 alineatul (1) |
| Articolul 59 alineatul (1), al treilea paragraf | | Articolul 64 alineatul (2) |
| Articolul 59 alineatul (3) | | Articolul 64 alineatul (3) |
| Articolul 54 prima teză | | Articolul 65 alineatul (1) |
| Articolul 54a | | Articolul 67 |
| Articolul 66 | | Articolul 68 alineatele (1), (2) și (3) |
| Articolul 67 | | Articolul 68 alineatul (4) |
| Articolul 56 | | Articolul 70 |
| Articolul 56a | | Articolul 71 |
| Articolul 57 | | Articolul 72 |
| Articolul 62 | | Articolul 73 |
| Articolul 63 alineatul (1), primul și al doilea paragraf | | Articolul 74 alineatele (1) și (2) |
| Articolul 63 alineatul (2), primul paragraf, a doua teză | | Articolul 74 alineatul (3) |
| articolul 63 alineatul (3), a doua teză | | Articolul 74 alineatul (4) |
| Articolul 63 alineatul (3), prima teză | | Articolul 75, teza introductivă și literele (a) și (b) |
| Articolul 61 | | Articolul 76 |
| Articolul 60 | | Articolul 78 |
| Articolul 64 | | Articolul 79 |
| Articolul 65 | | Articolul 77 |
| Articolul 10 alineatul (5) | | Articolul 81 alineatul (2) litera (d) |
| Articolul 10 alineatul (6) | | Articolul 85 |
| Articolul 27 | | Articolul 37 |
| Articolul 28 alineatul (1) | | Articolul 34 alineatele (1) și (2), articolul 36 alineatele (1) și (2) |
| Articolul 28 alineatul (2) | | Articolul 36 alineatele (5) și (6) |
| Articolul 28 alineatul (3) | | Articolul 34 alineatul (5) |
| Articolul 28 alineatele (4) și (5) | | Articolul 34 alineatele (6) și (7) și articolul 36 alineatele (6) și (8) |
| Articolul 29 alineatele (1), (2) și (3) | | Articolul 38 alineatele (1), (2) și (3) |
| Articolul 29 alineatul (4), prima teză | | Articolul 38 alineatul (4) |
| Articolul 29 alineatul (6) | | Articolul 38 alineatul (5) |
| Articolul 30 alineatul (1) | | Articolul 39 |
| Articolul 30 alineatul (2) | | Articolul 40 |
| Articolul 32 alineatele (1), (2) și (3) | | Articolul 41 alineatele (1), (2) și (3) |
| Articolul 32 alineatul (4), primul paragraf, teza introductivă și literele (a) - (d) | | Articolul 41 alineatul (4), primul paragraf, teza introductivă și literele (a) - (d) |

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 32 alineatul (4), al doilea și al treilea paragraf | | Articolul 41 alineatul (4), al doilea și al treilea paragraf |
| Articolul 32 alineatul (5) | | Articolul 41 alineatul (5) |
| Articolul 33 | | Articolul 42 |
| Articolul 81, al treilea paragraf | | Articolul 56 alineatul (3), al doilea paragraf |
| | Articolul 33 | Art.59 |
| | Articolul 35 | Articolul 60 |
| Articolul 34 | | Articolul 42 |
| | Articolul 36 alineatul (1) | Articolul 86 alineatul (1) |
| | Articolul 36 alineatul (2) | Articolul 86 alineatul (2) |
| | Articolul 36 alineatul (3) | Articolul 86 alineatul (3) |
| | Articolul 36 alineatul (5) | Articolul 86 alineatul (4) |
| Articolul 22a, primul paragraf, teza introductivă și literele (a) și (b) | | Articolul 87 alineatul (1), primul paragraf, teza introductivă și literele (a) și (b) |
| Articolul 22a, al doilea paragraf | | Articolul 87 alineatul (1), al doilea paragraf |
| Articolul 22a alineatele (2) și (3) | | Articolul 87 alineatele (2) și (3) |
| Articolul 22b | | Articolul 88 |
| Articolul 22c | | Articolul 89 |
| Articolul 23 alineatele (1), (2) și (3) | | Articolul 90 alineatele (1), (2) și (3) |
| Articolul 23 alineatul (4), primul paragraf | | Articolul 90 alineatul (4), prima teză |
| Articolul 23 alineatul (4), al doilea paragraf | | Articolul 90 alineatul (5) |
| Articolul 23b alineatul (1) | | Articolul 92 alineatul (2) |
| Articolul 23b alineatul (2) | | Articolul 92 alineatul (3), prima și a doua teză |
| Articolul 23b alineatul (2a) | | Articolul 92 alineatul (4), teza introductivă și literele (a) și (b) |
| Articolul 35 | | Articolul 93 |
| | Articolul 45 alineatul (1) | Articolul 94 alineatul (1) |
| | Articolul 46 alineatul (3) | Articolul 94 alineatul (3) |
| | Articolul 46 alineatul (4) | Articolul 94 alineatul (4) |
| | Articolul 46 alineatul (5) | Articolul 94 alineatul (5) |
| Articolul 31 alineatul (1), primul paragraf | | Articolul 95 alineatul (1), primul paragraf, teza introductivă |
| | | Articolul 95 alineatul (1), primul paragraf, a doua teză |
| Articolul 31 alineatul (1), al doilea până la al cincilea paragraf | | Articolul 95 alineatul (1), al doilea până la al cincilea paragraf |
| Articolul 31 alineatele (2), (3) și (4) | | Articolul 95 alineatele (2), (3) și (4) |
| Articolul 101 | | Articolul 96 |
| Articolul 102, primul paragraf, literele (a) - (e) | | Articolul 97 alineatul (1) |

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 102, al doilea paragraf | | Articolul 97 alineatul (2) |
| Articolul 103 | | Articolul 98 |
| Articolul 104 alineatele (1) și (2) | | Articolul 99 alineatele (1), (2) și (3) |
| Articolul 104 alineatul (3), primul paragraf | | Articolul 99 alineatul (4) |
| Articolul 104 alineatul (3), al doilea paragraf | | Articolul 99 alineatul (5) |
| Articolul 104 alineatul (4) | | Articolul 99 alineatul (6) |
| Articolul 104a | | Articolul 100 |
| Articolul 105 | | Articolul 101 |
| Articolul 106 | | Articolul 102 alineatul (1), teza introductivă și literele (a)-(c), (e) |
| Articolul 107l | | Articolul 103 |
| Articolul 106a | | Articolul 104 |
| Articolul 107 | | Articolul 105 alineatele (1)-(5) |
| Articolul 107a alineatul (1), primul paragraf, teza introductivă | | Articolul 106 alineatul (1), primul paragraf, prima teză |
| Articolul 107a alineatul (1), primul paragraf, a doua teză | | Articolul 106 alineatul (1), primul paragraf, a treia teză |
| Articolul 107a alineatul (1), paragraful al doilea | | Articolul 106 alineatul (1), al doilea paragraf |
| Articolul 107a alineatele (2)-(6) | | Articolul 106 alineatele (2)-(6) |
| Articolul 107b alineatul (1), primul paragraf | | Articolul 107 alineatul (1), primul paragraf |
| Articolul 107b alineatul (1), al doilea și al treilea paragraf | | Articolul 107 alineatul (2) |
| Articolul 107b alineatele (2) și (3) | | Articolul 107 alineatele (3) și (4) |
| Articolul 107c | | Articolul 108 |
| Articolul 107d | | Articolul 109 |
| Articolul 107e | | Articolul 110 |
| Articolul 107f | | Articolul 111 |
| Articolul 107g | | Articolul 112 |
| Articolul 107h | | Articolul 113 |
| Articolul 107i | | Articolul 114 |
| Articolul 107j | | Articolul 115 |
| Articolul 107k | | Articolul 116 |
| Articolul 107m | | Articolul 117 |
| Articolul 107n | | Articolul 118 |
| Articolul 107o | | Articolul 119 |
| Articolul 107p | | Articolul 120 |
| Articolul 107q | | Articolul 121 |
| Articolul 108 | | Articolul 122 |
| Articolul 108a | | Articolul 123 |
| Articolul 108b | | Articolul 124 |

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 13 | | Articolul 125 |
| Articolul 14 | | Articolul 126 |
| Articolul 15 | | Articolul 127 |
| Articolul 39 | | Articolul 128 |
| Articolul 68 | | Articolul 129 |
| Articolul 69 | | Articolul 130 |
| Articolul 100 | | Articolul 131 |
| Articolul 124 | | Articolul 132 |
| Articolul 16 alineatele (1) și (2) | | Articolul 133 |
| Articolul 16 alineatele (3), articolele 53, 85 și 119 | | Articolul 133 alineatul (3) |
| Articolul 16a | | Articolul 134 |
| Articolul 16b | | Articolul 135 |
| Articolul 16c | | Articolul 136 |
| Articolul 16d | | Articolul 137 |
| Articolul 16e | | Articolul 138 |
| Articolul 16f | | Articolul 139 |
| Articolul 16g | | Articolul 140 |
| Articolul 16h alineatul (1) | | Articolul 141 alineatul (1) |
| Articolul 16h alineatul (2) | | Articolul 141 alineatul (2), primul și al doilea paragraf |
| Articolul 16h alineatul (2), al cincilea paragraf | | Articolul 141 alineatul (2), al treilea paragraf |
| Articolul 16h alineatele (3) și (4) | | Articolul 141 alineatele (3) și (4) |
| Articolul 40 alineatul (1) | | Articolul 142 alineatul (1) |
| Articolul 40 alineatul (2), primul paragraf | | Articolul 142 alineatul (2) |
| Articolul 40 alineatul (2), al doilea paragraf | | Articolul 142 alineatul (3), teza introductivă și litera (a) |
| Articolul 40 alineatul (3) | | Articolul 142 alineatul (4) |
| Articolul 40 alineatul (4) | | Articolul 142 alineatul (5) |
| Articolul 41, primul paragraf | | Articolul 143 alineatul (1), teza introductivă și literele (a), (b) și (c) |
| Articolul 41, al doilea paragraf | | Articolul 143 alineatul (2) |
| Articolul 42 | | Articolul 144 alineatul (1), primul paragraf, articolul 144 alineatele (2) și (3) |
| Articolul 43 | | Articolul 144 alineatul (1), al doilea paragraf |
| Articolul 44 | | Articolul 145 |
| Articolul 45 | | Articolul 146 |
| Articolul 46 | | Articolul 147 alineatele (1) și (2) |
| Articolul 47 a | | Articolul 149 |
| Articolul 52b alineatul (1) | | Articolul 150 alineatul (1) |
| Articolul 118b | | Articolul 150 alineatul (2) |

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 52b alineatul (2) | | Articolul 150 alineatul (3) |
| Articolul 48 alineatele (1) și (2) | | Articolul 151 alineatele (1) și (2) |
| Articolul 49 alineatul (1) | | Articolul 152 alineatul (1) |
| Articolul 51 | | Articolul 153 alineatele (1), (2) și (3) |
| Articolul 52 | | Articolul 154 |
| Articolul 52 a | | Articolul 157 |
| Articolul 47, primul până la al patrulea paragraf | | Articolul 160 |
| Articolul 47, al cincilea paragraf | | Articolul 161 |
| Articolul 127 | | Articolul 155 |
| Articolul 46 a | | Articolul 156 |
| Articolul 52 a | | Articolul 157 |
| Articolul 46b alineatele (1), (2) și (3) | | Articolul 158 alineatele (1), (2) și (3) |
| Articolul 46b alineatul (4) | | Articolul 158 alineatul (4) |
| Articolul 111b | | Articolul 159 |
| Articolul 76 | | Articolul 162 |
| Articolul 77 | | Articolul 163 |
| Articolul 78 | | articolul 165 alineatul (1), a doua teză |
| Articolul 79 | | Articolul 164 |
| Articolul 80 | | Articolul 166 alineatele (1)-(4) |
| Articolul 81 | | Articolul 167 |
| Articolul 82 | | Articolul 168 |
| Articolul 83 | | Articolul 169 |
| Articolul 85 a | | Articolul 170 |
| Articolul 85b alineatul (1) | | Articolul 171 alineatul (1) |
| Articolul 85b alineatul (2), primul și al treilea paragraf | | Articolul 171 alineatul (2) |
| Articolul 85b alineatele (3) și (4) | | Articolul 171 alineatele (3) și (4) |
| Articolul 85c alineatele (1) și (2) | | Articolul 172 alineatele (1) și (2) |
| Articolul 85c alineatul (6) | | Articolul 172 alineatul (3) |
| Articolul 85c alineatul (3) | | Articolul 173 alineatele (1) și (2) |
| Articolul 85c alineatul (4) | | Articolul 174 alineatul (1) |
| Articolul 85c alineatul (5) | | Articolul 174 alineatul (2) |
| Articolul 85d | | Articolul 174 alineatul (3) |
| Articolul 86 | | Articolul 175 |
| Articolul 87 | | Articolul 176 alineatele (1), (2) și (3) |
| Articolul 88 | | Articolul 177 |
| Articolul 89 | | Articolul 178 |
| Articolul 90 | | Articolul 179 |
| Articolul 91 | | Articolul 180 |

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 92 | | Articolul 181 |
| Articolul 93 | | Articolul 182 |
| Articolul 94 | | Articolul 183 |
| Articolul 95 | | Articolul 184 |
| Articolul 96 alineatul (1) | | Articolul 185 alineatul (1) |
| Articolul 96 alineatul (2) | | Articolul 185 alineatul (3) |
| Articolul 97 | | Articolul 186 |
| Articolul 98 | | Articolul 187 |
| Articolul 111 alineatul (1) | | Articolul 188 alineatele (1), (2) și (6) |
| Articolului 111 alineatul (1a) | | Articolul 188 alineatul (3) litera (a) |
| Articolul 111 alineatul (1b), primul paragraf | | Articolul 188 alineatul (3) litera (b) |
| Articolul 111 alineatul (1b), al doilea paragraf, literele (a) și (b) | | Articolul 188 alineatul (5) literele (b), (d) și (f) |
| Articolul 111 alineatul (1c) | | Articolul 188 alineatul (6) |
| Articolul 111 alineatul (1d) | | Articolul 188 alineatul (5) litera (g) |
| Articolul 111 alineatul (1g) | | Articolul 188 alineatul (7) |
| Articolul 111 alineatul (1h) | | Articolul 188 alineatul (8) |
| Articolul 111 alineatul (3), primul paragraf | | Articolul 188 alineatul (9) |
| Articolul 111 alineatul (3), al doilea paragraf | | Articolul 188 alineatul (10) |
| Articolul 111 alineatul (3), al treilea paragraf | | Articolul 188 alineatul (11) |
| Articolul 111 alineatul (4) | | Articolul 188 alineatul (12) |
| Articolul 111 alineatul (5), primul paragraf | | Articolul 188 alineatul (13) |
| Articolul 111 alineatul (6) | | Articolul 188 alineatul (15) |
| Articolul 111 alineatul (7) | | Articolul 188 alineatul (16) |
| Articolul 111 alineatul (8) | | Articolul 188 alineatul (17) |
| Articolul 111a, primul paragraf | | Articolul 190 alineatul (1) |
| Articolul 111a, al doilea paragraf | | Articolul 190 alineatul (2) |
| Articolul 112 | | Articolul 191 |
| Articolul 113 | | Articolul 192 |
| Articolul 114 | | Articolul 193 |
| Articolul 115 | | Articolul 194 |
| Articolul 116, primul paragraf | | Articolul 195 alineatul (1) |
| Articolul 116, al doilea și al treilea paragraf | | Articolul 195 alineatele (3) și (4) |
| Articolul 118 alineatul (1) | | Articolul 195 alineatul (5) |
| Articolul 117 alineatul (1) | | Articolul 196 alineatul (1), teza introductivă și literele (a)-(e) |
| Articolul 117 alineatele (2) și (3) | | Articolul 196 alineatele (2) și (3) |
| Articolul 117 a alineatele (1)-(3) | | Articolul 197 |
| Articolul 118 alineatul (2) | | Articolul 198 |

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 126 | | Articolul 199 |
| Articolul 118 a | | Articolul 206 |
| Art. 118 litera (c) | | Articolul 201 alineatul (2) |
| Articolul 122 | | Articolul 202 |
| Articolul 123 | | Articolul 203 |
| Articolul 125 | | Articolul 204 |
| Articolul 126a alineatele (1)-(4) | | Articolul 205 |
| Articolul 126b | | Articolul 208 |
| Articolul 127b | | Articolul 207 |
| Articolul 5 a | | Articolul 209 alineatul (1) |
| Articolul 8 alineatele (2a) și (2b), primul paragraf | | Articolul 209 alineatul (2), primul paragraf |
| Articolul 8 alineatul (2b), al doilea paragraf | | Articolul 209 alineatul (2), al doilea paragraf |
| Articolul 18a alineatele (1) și (2) | | Articolul 209 alineatele (3) și (4) |
| Articolul 20, al doilea paragraf | | Articolul 209 alineatul (5) |
| Articolul 40 alineatul (1a), primul paragraf | | Articolul 209 alineatul (6) |
| Articolului 40 alineatul (3a) | | Articolul 209 alineatul (7) |
| Articolul 48 alineatul (3) | | Articolul 209 alineatul (8) |
| Articolul 104 alineatul (3), al treilea paragraf | | Articolul 209 alineatul (9) |
| Articolul 127d alineatul (1) | | Articolul 209 alineatul (10) |
| Articolul 111c | | Articolul 210 |
| Articolul 8 alineatul (2b) | | Articolul 211 alineatul (1) |
| Articolul 20, al doilea paragraf | | Articolul 211 alineatul (2) |
| Articolului 40 alineatul (1a) | | Articolul 211 alineatul (3) |
| Articolului 40 alineatul (3a) | | Articolul 211 alineatul (4) |
| Articolul 126c | | Articolul 211 alineatul (5) |
| Articolul 127d | | Articolul 211 alineatul (9) |
| Articolul 127c | | Articolul 212 |
| Articolul 120 | | Articolul 213 |
| Articolul 121 alineatul (1) | | Articolul 214 alineatul (1) |
| Articolul 121 alineatul (2), primul paragraf | | Articolul 214 alineatul (2) |
| Articolul 121 alineatul (3), primul paragraf | | Articolul 214 alineatul (3) |
| Articolul 121 alineatul (4) | | Articolul 214 alineatul (4) |
| Articolul 121 a | | Articolul 215 |
| Articolul 8 alineatul (3) literele (a)-(c) | | Anexa I, punctele 1, 2 și 3 |
| Articolul 8 alineatul (3) literele (d)-(i) | | Anexa I, punctele (6)-(12) |
| Articolul 8 alineatul (3) literele (ia)-(m) | | Anexa I, punctele (14)-(20) |
| Articolul 9 | | Anexa I punctul 22 |
| Anexa I | | Anexa II |
| Articolul 49 alineatul (2) | | Anexa IV, punctul 1 |

| Directiva 2001/83/CE | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 | Prezenta directivă |
|---|---|---|
| Articolul 49 alineatul (2) | | Anexa IV, punctul 4 |
| Articolul 49 alineatul (3), primul paragraf | | Anexa IV, punctul 5 |
| Articolul 50 alineatul (1) | | Anexa IV, punctul 6 |
| Articolul 50 alineatul (2), primul paragraf | | Anexa IV, punctul 7 |
| Articolul 54 | | Articolul 65 Anexa V |
| Articolul 11 | | Anexa VI |
| Articolul 59 | | Anexa VII, punctele (1)-(7) |