**Acest document reprezintă un instrument de documentare, iar instituțiile nu își asumă responsabilitatea pentru conținutul său.**

►B **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)

Astfel cum a fost modificată prin:

| | | Jurnalul Oficial | | |
|---|---|---|---|---|
| | | NR. | Pagina | Data |
| ►M1 | Directiva 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 ianuarie 2003 | L 33 | 30 | 8.2.2003 |
| ►M2 | Directiva 2003/63/CE a Comisiei din 25 iunie 2003 | L 159 | 46 | 27.6.2003 |
| ►M3 | Directiva 2004/24/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 | L 136 | 85 | 30.4.2004 |
| ►M4 | Directiva 2004/27/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31 martie 2004 | L 136 | 34 | 30.4.2004 |
| ►M5 | Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European și al Consiliului din 12 decembrie 2006 | L 378 | 1 | 27.12.2006 |
| ►M6 | Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European si al Consiliului din 13 noiembrie 2007 | L 324 | 121 | 10.12.2007 |
| ►M7 | Directiva 2008/29/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 11 martie 2008 | L 81 | 51 | 20.3.2008 |

rectificată prin:

| | |
|---|---|
| ►C1 | Rectificare, JO L 87, 31.3.2009, p. 174 (1394/2007) |

▼B

# 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

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

având în vedere Tratatul de instituire a Comunității Europene, în special articolul 95,

având în vedere propunerea Comisiei,

având în vedere avizul Comitetului Economic și Social ([1]),

în conformitate cu procedura stabilită la articolul 251 din tratat ([2]),

întrucât:

(1) Directiva 65/65/CEE a Consiliului din 26 ianuarie 1965 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative privind medicamentele ([3]), Directiva 75/318/CEE a Consiliului din 20 mai 1975 de apropiere a legislațiilor statelor membre privind standardele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor brevetate ([4]), Directiva 75/319/CEE a Consiliului din 20 mai 1975 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative privind medicamentele brevetate ([5]), Directiva 89/342/CEE a Consiliului din 3 mai 1989 de extindere a domeniului de aplicare a Directivelor 65/65/CEE și 75/319/CEE și de stabilire a unor dispoziții suplimentare pentru medicamentele imunologice constând în vaccinuri, toxine sau seruri și alergeni ([6]), Directiva 89/343/CEE a Consiliului din 3 mai 1989 de extindere a domeniului de aplicare al Directivelor 65/65/CEE și 75/319/CEE și de stabilire a unor dispoziții suplimentare pentru produsele radiofarmaceutice ([7]), Directiva 89/381/CEE a Consiliului din 14 iunie 1989 de extindere a domeniului de aplicare a Directivelor 65/65/CEE și 75/319/CEE de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative privind medicamentele brevetate și de stabilire a unor dispoziții speciale pentru medicamentele brevetate pe bază de sânge uman sau plasmă umană ([8]), Directiva 92/25/CEE a Consiliului din 31 martie 1992 privind distribuția angro a medicamentelor de uz uman ([9]), Directiva 92/26/CEE a Consiliului din 31 martie 1992 privind clasificarea în materie de eliberare a medicamentelor de uz uman ([10]), Directiva 92/27/CEE a Consiliului din 31 martie 1992 privind etichetarea medicamentelor de uz uman și prospectele din ambalaje ([11]), Directiva 92/28/CEE a Consiliului din 31 martie

([1]) JO C 368, 20.12.1999, p. 3.
([2]) Avizul Parlamentului European din 3 iulie 2001 (nepublicat încă în Jurnalul Oficial) și Decizia Consiliului din 27 septembrie 2001.
([3]) JO 22, 9.2.1965, p. 369/65, directivă astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 93/39/CEE (JO L 214, 24.8.1993, p. 22).
([4]) JO L 147, 9.6.1975, p. 1, directivă astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 1999/83/CE a Comisiei (JO L 243, 15.9.1999, p. 9).
([5]) JO L 147, 9.6.1975, p. 13, directivă astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 2000/38/CE a Comisiei (JO L 139, 10.6.2000, p. 28).
([6]) JO L 142, 25.5.1989, p. 14.
([7]) JO L 142, 25.5.1989, p. 16.
([8]) JO L 181, 28.6.1989, p. 44.
([9]) JO L 113, 30.4.1992, p. 1.
([10]) JO L 113, 30.4.1992, p. 5.
([11]) JO L 113, 30.4.1992, p. 8.

▼B

1992 privind publicitatea medicamentelor de uz uman [1], Directiva 92/73/CEE a Consiliului din 22 septembrie 1992 de extindere a domeniului de aplicare a Directivelor 65/65/CEE şi 75/319/CEE de apropiere a actelor cu putere de lege şi a actelor administrative privind medicamentele şi de stabilire a unor dispoziţii suplimentare pentru medicamentele homeopate [2] au fost modificate în mod frecvent şi substanţial. Din motive de claritate şi coerenţă, se recomandă, prin urmare, codificarea directivelor menţionate prin reunirea acestora într-un text unic.

(2) Obiectivul esenţial al normelor care reglementează producţia, distribuţia şi utilizarea medicamentelor trebuie să fie protejarea sănătăţii publice.

(3) Cu toate acestea, acest obiectiv trebuie realizat prin mijloace care să nu împiedice dezvoltarea industriei farmaceutice sau a comerţului cu medicamente în cadrul Comunităţii.

(4) Comerţul cu medicamente în cadrul Comunităţii este împiedicat de discrepanţele dintre anumite dispoziţii de drept intern, în special între dispoziţiile referitoare la medicamente (fără să se includă aici substanţele sau combinaţiile de substanţe care constituie produse alimentare, hrană pentru animale sau produse de igienă) şi aceste discrepanţe afectează direct funcţionarea pieţei interne.

(5) În consecinţă, aceste impedimente trebuie eliminate; întrucât pentru a atinge acest obiectiv este necesară apropierea dispoziţiilor relevante.

(6) Pentru a reduce discrepanţele care subzistă, ar trebui să se stabilească norme privind controlul medicamentelor şi ar trebui precizate îndatoririle care le revin autorităţilor competente ale statelor membre în vederea asigurării respectării dispoziţiilor legale.

(7) Noţiunile de efect nociv şi eficacitate terapeutică se pot examina doar corelate între ele şi au doar o semnificaţie relativă, în funcţie de progresele cunoştinţelor ştiinţifice şi de destinaţia medicamentului. Informaţiile şi documentele care trebuie să însoţească o cerere de autorizaţie de introducere pe piaţă a unui medicament trebuie să demonstreze că eficacitatea terapeutică a produsului prevalează asupra riscurilor posibile.

(8) Standardele şi protocoalele referitoare la efectuarea de studii şi teste asupra medicamentelor reprezintă un mijloc eficient de control al acestor produse şi, prin urmare, de protejare a sănătăţii publice şi pot facilita circulaţia acestor produse prin stabilirea de norme uniforme pentru studii şi teste, elaborarea dosarelor şi examinarea cererilor.

(9) Experienţa a demonstrat că este recomandabilă stipularea mai precisă a cazurilor în care nu este necesară prezentarea rezultatelor testelor toxicologice şi farmacologice sau ale studiilor clinice în vederea obţinerii autorizaţiei pentru un medicament care este similar în esenţă cu un produs autorizat, având grijă, în acelaşi timp, ca societăţile inovatoare să nu fie dezavantajate.

(10) Cu toate acestea, există considerente de ordin public care se opun efectuării de testări repetate pe oameni şi animale atunci când nu există un motiv bine justificat.

(11) Adoptarea aceloraşi standarde şi protocoale de către toate statele membre va permite autorităţilor competente să adopte decizii pe baza unor metode de testare şi criterii uniforme şi, prin urmare, va contribui la evitarea divergenţelor la evaluare.

---

[1] JO L 113, 30.4.1992, p. 13.
[2] JO L 297, 13.10.1992, p. 8.

▼B

(12) Cu excepția medicamentelor care fac obiectul procedurii comunitare centralizate de autorizare stabilite prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurilor comunitare de autorizare și supraveghere a medicamentelor de uz uman și de uz veterinar și de instituire a Agenției europene pentru evaluarea medicamentelor ([1]), o autorizație de introducere pe piață a unui medicament acordată de către o autoritate competentă dintr-un stat membru ar trebui să fie recunoscută de autoritățile competente din celelalte state membre, cu excepția cazului în care există motive serioase pentru a susține că autorizarea medicamentului în cauză poate prezenta un risc pentru sănătatea publică. În cazul unei neînțelegeri între statele membre cu privire la calitatea, siguranța sau eficacitatea unui medicament, ar trebuie să se procedeze la o evaluare științifică a subiectului în cauză, în conformitate cu un standard comunitar, 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.

(13) În acest scop, ar trebui instituit un Comitet pentru medicamente brevetate, afiliat Agenției europene pentru evaluarea medicamentelor instituite prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 menționat anterior.

(14) Prezenta directivă reprezintă o etapă importantă în atingerea obiectivului de liberă circulație a medicamentelor. Pot fi necesare alte măsuri suplimentare care să poată anula barierele rămase în calea liberei circulații a medicamentelor brevetate, având în vedere experiența dobândită, în special de către Comitetul pentru medicamente brevetate menționat anterior.

(15) Pentru o protecție mai bună a sănătății publice și pentru evitarea suprapunerii inutile a eforturilor depuse pentru examinarea cererilor de autorizații 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.

(16) După instituirea pieței interne, se poate renunța la controalele specifice pentru garantarea calității medicamentelor importate din țări terțe numai în cazul în care au fost luate măsuri corespunzătoare de către Comunitate pentru asigurarea efectuării controalelor necesare în țara exportatoare.

(17) Este necesară adoptarea unor dispoziții speciale pentru medicamentele imunologice, medicamentele homeopate, produsele radiofarmaceutice și medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană.

([1]) JO L 214, 24.8.1993, p. 1, regulament astfel cum a fost modificat ultima dată prin Regulamentul (CE) nr. 649/98 al Comisiei (JO L 88, 24.3.1998, p. 7).

▼B

(18) Normele care reglementează produsele radiofarmaceutice trebuie să țină seama de dispozițiile Directivei 84/466/Euratom a Consiliului din 3 septembrie 1984 de stabilire a măsurilor fundamentale pentru protecția radioactivă a persoanelor supuse examinărilor sau tratamentelor medicale ([1]). De asemenea, ar trebui să se țină seama de Directiva 80/836/Euratom a Consiliului din 15 iulie 1980 de modificare a directivelor de stabilire a standardelor fundamentale de siguranță pentru protecția sănătății populației și a lucrătorilor împotriva pericolelor radiațiilor ionizante ([2]), al cărei obiectiv este prevenirea expunerii lucrătorilor sau a pacienților la niveluri excesive sau inutil de mari de radiații ionizante, în special articolul 5 litera (c), care stipulează necesitatea autorizării anterioare pentru adăugarea substanțelor radioactive în compoziția medicamentelor, precum și pentru importul unor asemenea medicamente.

(19) Comunitatea susține integral eforturile Consiliului Europei de promovare a donărilor gratuite voluntare de sânge și plasmă pentru a atinge obiectivul autosuficienței aprovizionării cu produse sangvine pe tot teritoriul Comunității și pentru a asigura respectarea principiilor etice în comerțul cu substanțe terapeutice de origine umană.

(20) Normele prevăzute pentru garantarea calității, siguranței și eficacității medicamentelor pe bază de sânge uman sau plasmă umană trebuie să se aplice în mod uniform atât în unitățile publice, cât și în cele private, precum și în ceea ce privește sângele și plasma importate din țări terțe.

(21) Având în vedere caracteristicile specifice ale medicamentelor homeopate menționate, cum ar fi concentrația foarte mică de principii active din conținutul acestora și dificultatea aplicării asupra lor a metodelor statistice convenționale în cadrul studiilor clinice, este de dorit să se prevadă o procedură specială de înregistrare simplificată pentru acele medicamente homeopate care sunt introduse pe piață fără indicații terapeutice și într-o formă farmaceutică și concentrație care nu prezintă riscuri pentru pacienți.

(22) Înregistrarea și autorizațiile de introducere pe piață a medicamentelor antroposofice descrise într-o farmacopee oficială și preparate printr-o metodă homeopată se realizează în același mod ca în cazul medicamentelor homeopate.

(23) În primul rând, este de dorit să se furnizeze utilizatorilor acestor medicamente homeopate indicații foarte clare cu privire la caracterul homeopat al acestora și să se ofere garanții suficiente cu privire la calitatea și inocuitatea acestora.

(24) Normele referitoare la fabricarea, controlul și inspecția medicamentelor homeopate trebuie să fie armonizate pentru a permite circulația medicamentelor sigure și de bună calitate pe teritoriul Comunității.

(25) În cazul medicamentelor homeopate introduse pe piață cu indicații terapeutice sau sub o formă care ar putea prezenta riscuri, pentru a se compara cu efectul terapeutic dorit, se recomandă aplicarea normelor uzuale de reglementare a autorizării introducerii pe piață a medicamentelor. În special, statele membre cu tradiție în homeopatie ar trebui să aibă posibilitatea aplicării unor norme speciale pentru evaluarea rezultatelor testelor și studiilor destinate să stabilească siguranța și eficacitatea medicamentelor respective, cu condiția notificării acestora la Comisie.

([1]) JO L 265, 5.10.1984, p. 1, directivă abrogată, începând de la 13 mai 2000, de Directiva 97/43/Euratom (JO L 180, 9.7.1997, p. 22).

([2]) JO L 246, 17.9.1980, p. 1, directivă modificată de Directiva 84/467/Euratom (JO L 265, 5.10.1984, p. 4), abrogată începând de la 13 mai 2000 de Directiva 96/29/Euratom (JO L 314, 4.12.1996, p. 20).

▼B

(26) Pentru a facilita circulația medicamentelor și a preveni repetarea controalelor dintr-un stat membru în altul, ar trebui stabilite condițiile minime privind fabricarea medicamentelor în țări terțe și importurile din acestea, precum și privind acordarea autorizațiilor aferente acestora.

(27) Se recomandă ca supravegherea și controlul fabricării medicamentelor în statele membre să fie asigurate de către o persoană care îndeplinește condițiile minime de calificare în acest domeniu.

(28) Înaintea acordării unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament imunologic sau a unui medicament pe bază de sânge uman sau plasmă umană, producătorul trebuie să își demonstreze capacitatea de a asigura în mod constant conformitatea loturilor. Înaintea acordării unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament pe bază de sânge uman sau plasmă umană, producătorul trebuie să demonstreze, de asemenea, absența contaminării virale, în măsura permisă de nivelul tehnologic.

(29) Se recomandă armonizarea condițiilor care reglementează eliberarea medicamentelor către populație.

(30) În această privință, persoanele care se deplasează pe teritoriul Comunității au dreptul să transporte o cantitate rezonabilă de medicamente, procurate în mod legal, pentru uzul lor personal. De asemenea, trebuie 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.

(31) De asemenea, în temeiul Regulamentului (CE) nr. 2309/93, anumite medicamente constituie obiectul unei autorizații comunitare de introducere pe piață. În această situație, este necesară stabilirea unei clasificări în domeniul eliberării medicamentelor care fac obiectul unei autorizații comunitare de introducere pe piață. În consecință, este necesar să se stabilească criteriile pe baza cărora să vor adopta deciziile comunitare.

(32) În consecință, este recomandabil ca, într-o primă etapă, să se realizeze armonizarea principiilor fundamentale care să poată fi aplicate clasificării pentru eliberarea medicamentelor în Comunitate sau în statul membru în cauză, plecând de la principiile deja stabilite cu privire la subiectul în cauză de către Consiliul Europei, precum și de la armonizarea realizată în cadrul Națiunilor Unite în ceea ce privește substanțele narcotice și psihotrope.

(33) Dispozițiile referitoare la clasificarea medicamentelor în vederea eliberării acestora nu aduc atingere dispozițiilor de drept intern privind asigurările sociale pentru compensarea sau plata medicamentelor eliberate pe bază de rețetă.

(34) Multe operații care presupun distribuția angro a medicamentelor de uz uman se pot desfășura simultan în mai multe state membre.

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

(36) 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

▼B

către populație să țină evidența tranzacțiilor cu produsele recepționate.

(37) Pentru obținerea autorizației 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.

(38) Anumite state membre impun comercianților angro care furnizează medicamente farmaciștilor și persoanelor autorizate să elibereze medicamente către populație anumite obligații de serviciu public. Statele membre respective trebuie să aibă posibilitatea de a continua să impună aceste obligații comercianților angro stabiliți pe teritoriul lor. Statele membre respective trebuie, 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.

(39) Se recomandă stabilirea de norme pentru modul de etichetare și de redactare a prospectelor însoțitoare.

(40) 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.

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

(42) Prezenta directivă nu aduce atingere aplicării măsurilor adoptate în temeiul Directivei 84/450/CEE a Consiliului din 10 septembrie 1984 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre cu privire la publicitatea înșelătoare ([1]).

(43) Toate statele membre au adoptat măsuri special e suplimentare privind publicitatea pentru medicamente. Există discrepanțe între aceste măsuri. Aceste discrepanțe pot avea impact asupra funcționării pieței interne, deoarece publicitatea difuzată într-un stat membru poate avea efecte în alte state membre.

(44) Directiva 89/552/CEE a Consiliului din 3 octombrie 1989 privind coordonarea anumitor acte cu putere de lege și acte administrative ale statelor membre cu privire la desfășurarea activităților de difuzare a programelor de televiziune ([2]) interzice publicitatea prin televiziune pentru medicamentele care se eliberează numai pe bază de rețetă medicală în statul membru sub a cărui jurisdicție se află postul de televiziune. Acest principiu ar trebui generalizat prin extindere la alte mijloace de comunicare în masă.

(45) Publicitatea adresată publicului larg, chiar și pentru medicamentele care nu se eliberează pe bază de rețetă medicală, ar putea afecta sănătatea publică, în cazul în care este excesivă și nepotrivită. În cazul în care este permisă, publicitatea medicamentelor pentru publicul larg ar trebui, prin urmare, să îndeplinească anumite criterii esențiale, care trebuie definite.

(46) Trebuie interzisă, de asemenea, distribuirea în scop promoțional de mostre gratuite către publicul larg.

([1]) JO L 250, 19.9.1984, p. 17, directivă astfel cum a fost modificată prin Directiva 97/55/CE (JO L 290, 23.10.1997, p. 18).

([2]) JO L 298, 17.10.1989, p. 23, directivă astfel cum a fost modificată prin Directiva 97/36/CE (JO L 202, 30.7.1997, p. 60).

▼B

(47) Publicitatea pentru medicamente adresată persoanelor calificate să le prescrie sau să le elibereze contribuie la informarea acestor persoane. Cu toate acestea, această publicitate ar trebui să se supună unor condiții stricte și unei supravegheri eficiente, inspirându-se, în special, din activitățile desfășurate în cadrul Consiliului Europei.

(48) Publicitatea pentru medicamente ar trebui să fie supravegheată în mod eficient și adecvat. În această privință ar trebui să se facă trimitere la mecanismele de monitorizare stabilite în Directiva 84/450/CEE.

(49) Reprezentanții comerciali din domeniul medical 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.

(50) Persoanele calificate să prescrie medicamente trebuie să fie capabile să îndeplinească funcția respectivă în mod obiectiv, fără a fi influențate de stimulente financiare directe sau indirecte.

(51) Ar trebui să se prevadă posibilitatea de a furniza, în anumite condiții restrictive, mostre gratuite de medicamente persoanelor calificate să le prescrie sau să le elibereze, astfel încât acestea să se poată familiariza cu noile produse și să acumuleze experiență în administrarea acestora.

(52) Persoanele calificate să prescrie sau să elibereze medicamente trebuie să aibă acces la o sursă neutră și obiectivă de informații cu privire la produsele disponibile pe piață. Întrucât este, cu toate acestea, responsabilitatea statelor membre să adopte măsurile necesare în acest scop, având în vedere situația proprie specifică.

(53) 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.

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

(55) Este necesar să se țină seama de schimbările care apar în urma armonizării internaționale a definițiilor, a terminologiei și a realizărilor tehnologice în domeniul farmacovigilenței.

(56) Utilizarea tot mai largă a rețelelor electronice pentru comunicarea informațiilor privind reacțiile adverse la medicamentele comercializate în Comunitate urmărește să ofere autorităților competente posibilitatea de a avea acces la informații în același timp.

(57) Este în interesul Comunității să se asigure că sistemele de farmacovigilență pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată sunt compatibile cu cele pentru medicamentele autorizate prin alte proceduri.

(58) Titularii de autorizații de introducere pe piață ar trebui sunt responsabili de farmacovigilența continuă pentru medicamentele pe care le introduc pe piață.

(59) Se recomandă adoptarea măsurilor necesare pentru aplicarea prezentei directive, în conformitate cu Decizia 1999/468/CE a Consiliului din 28 iunie 1999 de stabilire a procedurilor de exercitare a competențelor de punere în aplicare conferite Comisiei ([1]).

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

▼B

(60) Comisia artrebui împuternicită să adopte orice modificări se dovedesc necesare în anexa I, pentru a ține seama de progresele științifice și tehnice.

(61) Prezenta directivă nu ar trebui să aducă atingere obligațiilor statelor membre privind termenele stabilite pentru transpunerea directivelor stabilite în anexa II partea B,

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

TITLUL I

## DEFINIȚII

*Articolul 1*

În sensul prezentei directive, termenii prezentați în continuare se definesc după cum urmează:

▼M4

———————

2. *Medicament:*

(a) orice substanță sau combinație de substanțe prezentate ca având proprietăți de tratare sau prevenire a bolilor umane; sau

(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.

▼B

3. *Substanță:*

Orice substanță, indiferent de originea acesteia, care poate fi

— umană, de exemplu:

sânge uman sau produse din sânge uman;

— animală, de exemplu:

microorganisme, animale întregi, părți de organe, secreții animale, toxine, extracte, produse sangvine;

— vegetală, de exemplu:

microorganisme, plante, părți de plante, secreții vegetale, extracte;

— chimică, de exemplu:

elemente, substanțe chimice existente în natură și produse chimice de transformare chimică sau de sinteză.

4. *Medicament imunologic:*

Orice medicament care constă în vaccinuri, toxine, seruri sau alergeni:

(a) vaccinurile, toxinele și serurile se referă în special la:

(i) agenții utilizați pentru producerea imunității active, cum ar fi vaccinul antiholeric, BCG, vaccinurile antipoliomielitice, vaccinul antivariolic;

(ii) agenții utilizați pentru diagnosticarea stării de imunitate, care includ, în special, tuberculina și derivatul proteinic purificat de tuberculină, toxine pentru reacțiile de hiper-

▼B

sensibilitate întârziată Schick și Dick pentru difterie și scarlatină, brucelină;

(iii) agenții utilizați pentru producerea imunității pasive, cum ar fi antitoxina diftherică, globulina antivariolică, globulina antilimfocitică;

(b) „alergen” reprezintă orice medicament destinat identificării sau inducerii unei modificări specifice dobândite a răspunsului imunitar la un agent alergizant.

▼M6

4a. *Medicamentele pentru terapie avansată:*

Un produs, astfel cum este definit în articolul 2 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată ([1]).

▼M4

5. *Medicament homeopatic:*

Orice medicament preparat din substanțe denumite remedii homeopatice în conformitate cu o procedură de fabricație homeopatică descrisă în farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, în farmacopeile utilizate oficial în statele membre în prezent. Un medicament homeopatic poate să conțină mai multe principii.

▼B

6. *Produs radiofarmaceutic:*

Orice medicament care, atunci când este gata pentru utilizare, conține încorporați în scopuri medicale unul sau mai mulți radionuclizi (izotopi radioactivi).

7. *Generator de radionuclizi:*

Orice sistem care conține un radionuclid părinte fixat, care servește la producerea unui radionuclid de filiație, obținut prin eluție sau prin orice altă metodă și care este utilizat într-un produs radiofarmaceutic.

8. ►M4 *Trusă* ◄*:*

Orice preparat ce urmează să fie reconstituit sau combinat cu radionuclizi în produsul radiofarmaceutic final, în mod obișnuit înaintea administrării acestuia.

9. *Precursor radionuclidic:*

Orice alt radionuclid produs pentru marcarea radioactivă a unei alte substanțe înainte de administrare.

10. *Medicamente pe bază de sânge uman sau plasmă umană:*

Medicamente pe bază de componente ale sângelui care sunt preparate la scară industrială de unități publice sau private, astfel de medicamente incluzând, în special, albumină, factori de coagulare și imunoglobuline de origine umană.

11. *Reacție adversă:*

Un răspuns nociv și neintenționat determinat de un medicament, care apare la utilizarea unor doze întrebuințate în mod normal la om pentru profilaxia, diagnosticarea sau tratamentul bolilor sau pentru restabilirea, corectarea sau modificarea unei funcții fiziologice.

12. *Reacție adversă gravă:*

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/malformații congenitale.

([1]) JO L 324, 10.12.2007, p. 121.

▼B

13. *Reacție adversă neprevăzută:*

O reacție adversă, a cărei natură, severitate sau evoluție nu corespunde informațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului.

14. *Rapoarte periodice actualizate referitoare la siguranță:*

Rapoartele periodice care conțin datele înregistrate, menționate la articolul 104.

15. *Studiu de siguranță postautorizare:*

Un studiu farmacoepidemiologic sau un test clinic realizat în conformitate cu prevederile autorizației de introducere pe piață, desfășurat în scopul identificării sau a stabilirii gradului de risc din punct de vedere al siguranței pentru un medicament autorizat.

16. *Abuzul de medicamente:*

Utilizarea excesivă intenționată, permanentă sau sporadică, a medicamentelor, care este însoțită de efecte nocive la nivel fizice sau fiziologice.

17. *Distribuția angro a medicamentelor:*

Toate activitățile de procurare, deținere, furnizare sau export de medicamente, cu excepția activității de eliberare a acestora 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.

18. *Obligația de serviciu public:*

Obligația care incumbă comercianților angro 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.

▼M4

18a *Reprezentantul titularului autorizației de introducere pe piață:*

Persoana cunoscută în mod obișnuit drept reprezentantul local, desemnată de titularul autorizației de introducere pe piață să îl reprezinte în statul membru în cauză.

▼B

19. *Prescripție medicală:*

Orice prescripție medicală emisă de o persoană calificată în acest scop.

▼M4

20. *Denumirea medicamentului:*

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.

▼B

21. *Denumirea comună:*

Denumirea internațională nebrevetată recomandată de Organizația Mondială a Sănătății sau, în cazul în care o astfel de denumire nu există, denumirea comună uzuală.

22. *Concentrația medicamentului:*

Conținutul în substanțe active exprimat în cantitate pe unitatea dozată standard, pe unitatea de volum sau de greutate, în funcție de forma de dozaj.

23. *Ambalaj direct:*

Recipientul sau orice altă formă de ambalaj aflată în contact direct cu medicamentul.

▼B

24. *Ambalaj exterior:*

Ambalajul în care se introduce ambalajul direct.

25. *Etichetare:*

Informațiile prezentate pe ambalajul direct sau pe cel exterior.

26. *Prospectul:*

Un prospect cuprinzând informațiile pentru consumator, care însoțește medicamentul.

▼M4

27. *Agenția:*

Agenția europeană pentru medicamente instituită prin Regulamentul (CE) nr. 726/2004 ([1]).

28. *Riscuri legate de folosirea medicamentului:*

— orice risc pentru sănătatea pacienților sau sănătatea publică, legat de calitatea, siguranța sau eficiența medicamentului;

— orice risc de efecte nedorite asupra mediului.

28a. *Raport beneficii/riscuri:*

O evaluare a efectelor terapeutice pozitive ale medicamentului în raport cu riscurile definite la punctul 28 prima liniuță.

▼M3

29. *Medicament tradițional din plante:*

medicamentul din plante care îndeplinește condițiile prevăzute la articolul 16a alineatul (1).

30. *Medicament din plante:*

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 astfel de preparate din plante.

31. *Substanțe din plante:*

Toate plantele, părțile din plante, algele, ciupercile, lichenii, în principal întregi, fragmentate sau tăiate, în formă neprelucrată, de obicei uscată, uneori proaspătă. Anumite exudate care nu au fost supuse unui tratament specific sunt considerate, la rândul lor, 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).

32. *Preparatele din plante:*

Preparatele obținute prin supunerea substanțelor din plante la tratamente precum extracție, distilare, stoarcere, fracționare, purificare, concentrare sau fermentație. Acestea includ substanțe din plante mărunțite sau sub formă de pudră, tincturi, extracte, uleiuri esențiale, sucuri stoarse și exudate prelucrate.

▼B

## TITLUL II

## DOMENIUL DE APLICARE

▼M4

*Articolul 2*

(1) Prezenta directivă se aplică medicamentelor de uz uman care urmează să fie introduse pe piața statelor membre și să fie preparate industrial sau fabricate printr-o metodă care implică un proces industrial.

([1]) JO L 136, 30.4.2004, p. 1;

▼M4

(2) În caz de îndoială, în cazul în care un produs, ținând seama de toate caracteristicile sale, se poate încadra atât la definiția unui „medicament”, cât și la definiția unui produs reglementat de alte legi comunitare, se aplică dispozițiile prezentei directive.

(3) Fără să aducă atingere alineatului (1) și articolului 3 alineatul (4), titlul IV din prezenta directivă se aplică medicamentelor destinate numai exportului și produselor intermediare.

▼B

*Articolul 3*

Prezenta directivă nu se aplică:

1. medicamentelor preparate în farmacie după o prescripție medicală pentru un anumit pacient (cunoscute în general ca „formule magistrale”);

2. medicamentelor preparate în farmacie în conformitate cu prevederile unei farmacopei și destinate eliberării directe către pacienții deserviți de farmacia în cauză (cunoscute în general ca „formule oficinale”);

▼M4

3. medicamentele destinate studiilor de cercetare și dezvoltare, fără să aducă atingere dispozițiilor Directivei 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 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 pentru evaluarea medicamentelor de uz uman ([1]);

▼B

4. produselor intermediare destinate prelucrării ulterioare de către un producător autorizat;

5. radionuclizilor utilizați sub formă de surse închise;

▼M4

6. sânge integral, plasmă sau celule sanguine de origine umană, cu excepția plasmei care se prepară printr-o metodă care implică un proces industrial.

▼M6

7. Orice medicament pentru terapie avansată, astfel cum este definit în Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, care este preparat în mod nesistematic în conformitate cu standarde de calitate specifice și utilizat în același stat membru, în cadrul unui spital, sub responsabilitatea unui practician medical, în scopul de a se conforma unei rețete medicale privind un medicament adaptat special destinat unui anumit pacient.

   Fabricarea acestor medicamente este autorizată de către autoritatea competentă din statul membru. Statele membre garantează că cerințele privind trasabilitatea și farmacovigilența, precum și standardele de calitate specifice menționate în prezentul alineat sunt echivalente cu cele prevăzute la nivel comunitar cu privire la medicamentele pentru terapie avansată pentru care este necesară autorizarea în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente ([2]).

([1]) JO L 121, 1.5.2001, p. 34.
([2]) JO L 136, 30.4.2004, p. 1. Regulament modificat prin Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 (JO L 378, 27.12.2006, p. 1).

▼B

*Articolul 4*

(1) Nici o dispoziție din prezenta directivă nu aduce atingere normelor comunitare pentru protecția radioactivă a persoanelor supuse examinărilor sau tratamentelor medicale ori normelor comunitare de stabilire a standardelor fundamentale de siguranță pentru protecția sănătății populației și a lucrătorilor împotriva pericolelor radiațiilor ionizante.

(2) Prezenta decizie nu aduce atingere Deciziei 86/346/CEE a Consiliului din 25 iunie 1986 de acceptare, în numele Comunității, a Acordului european privind schimbul de substanțe terapeutice de origine umană ([1]).

(3) 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.

(4) Prezenta directivă nu afectează aplicarea legislației interne care interzice sau limitează vânzarea, furnizarea sau utilizarea medicamentelor anticoncepționale sau aborticide. Statele membre comunică Comisiei dispozițiile legislației interne în cauză.

▼M6

(5) 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 celule animale sau umane sau vânzarea, furnizarea sau folosirea medicamentelor care conțin, sunt alcătuite sau derivate din aceste celule, pe motive care nu fac obiectul legislației comunitare menționate anterior. Statele membre transmit Comisiei legislația națională în cauză. Comisia va publica aceste informații într-un registru.

▼M4

*Articolul 5*

(1) Un stat membru poate, în conformitate cu legislația în vigoare și pentru a răspunde unor nevoi speciale, să excludă din dispozițiile prezentei directive acele medicamente care sunt furnizate ca răspuns la o comandă loială și nesolicitată, elaborate în conformitate cu specificațiile unui profesionist autorizat din domeniul sănătății și destinate pacienților aflați sub directa sa responsabilitate.

(2) Statele membre pot autoriza 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.

(3) Fără să aducă atingere alineatului (1), statele membre stabilesc dispoziții pentru a se asigura că răspunderea civilă sau administrativă a titularului autorizației de introducere pe piață, a fabricanților și a profesioniștilor din domeniul sănătății nu este angajată pentru vreuna din consecințele care decurg fie din folosirea unui medicament în afara indicațiilor 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 pot provoca vătămări. Aceste dispoziții se aplică independent de acordarea sau neacordarea unei autorizații naționale sau comunitare.

(4) Răspunderea pentru produse cu defecte, prevăzută de Directiva 85/374/CEE a Consiliului din 25 iulie 1985 de apropiere a actelor cu

([1]) JO L 207, 30.7.1986, p. 1.

▼M4

putere de lege şi a actelor administrative ale statelor membre privind răspunderea pentru produse cu defecte ([1]), nu este afectată de alineatul (3).

▼B

TITLUL III

## INTRODUCEREA PE PIAŢĂ

*CAPITOLUL 1*

### Autorizaţia de introducere pe piaţă

*Articolul 6*

▼M5

(1) ►M6 ►C1 Niciun medicament nu poate fi introdus pe piaţa unui stat membru dacă nu a fost emisă o autorizaţie de introducere pe piaţă de către autorităţile competente din respectivul stat membru, în conformitate cu prezenta directivă, sau dacă nu a fost acordată o autorizaţie în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, coroborat cu Regulamentul (CE) nr. 1901/2006 al Parlamentului European şi al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric ([2]) şi cu Regulamentul (CE) nr. 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

În cazul în care pentru un medicament s-a acordat o autorizaţie iniţială de introducere pe piaţă în conformitate cu primul paragraf, orice concentraţii, forme farmaceutice, căi de administrare şi forme de prezentare suplimentare, precum şi orice modificări şi extensii trebuie la rândul lor să obţină o autorizaţie în conformitate cu primul paragraf sau să fie incluse în autorizaţia iniţială de introducere pe piaţă. Toate aceste autorizaţii de introducere pe piaţă se consideră ca aparţinând aceleiaşi autorizaţii generale de introducere pe piaţă, în special în scopul aplicării articolului 10 alineatul (1).

(1a) Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă este responsabil pentru introducerea pe piaţă a medicamentului. Desemnarea unui reprezentant nu îl exonerează pe titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă de răspunderea juridică.

▼B

(2) Autorizaţia menţionată la alineatul (1) este necesară, de asemenea, şi pentru generatorii de radionuclizi, ►M4 truse ◄, precursorii radionuclidici şi produsele radiofarmaceutice obţinute industrial.

*Articolul 7*

Autorizaţia de introducere pe piaţă nu este necesară pentru produsele radiofarmaceutice preparate la momentul utilizării de către o persoană sau de către o unitate autorizată, în conformitate cu legislaţia intern ă, să utilizeze aceste medicamente, în conformitate cu instrucţiunile producătorului, într-un centru sanitar autorizat, şi cu condiţia să provină exclusiv de la generatori autorizaţi de radionuclizi, din ►M4 truse ◄ sau precursori radionuclidici.

([1]) JO L 210, 7.8.1985, p. 29. Directivă astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 1999/34/CE a Parlamentului European şi a Consiliului (JO L 141, 4.6.1999, p. 20).

([2]) JO L 378, 27.12.2006, p. 1.

▼B

*Articolul 8*

(1) În vederea obținerii unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament, indiferent de procedura stabilită prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93, se depune o cerere la autoritatea competentă a statului membru în cauză.

(2) O autorizație de introducere pe piață se poate acorda numai unui solicitant stabilit în Comunitate.

(3) Cererea este însoțită de următoarele informații și documente, prezentate în conformitate cu anexa I:

(a) numele sau firma și domiciliul sau sediul social ale solicitantului și, după caz, ale producătorului;

▼M4

(b) denumirea medicamentului;

(c) particularitățile calitative și cantitative ale tuturor constituenților medicamentului, inclusiv trimiterea la denumirea comună internațională (DCI) recomandată de OMS, în cazul în care există o DCI a medicamentului, sau trimiterea la denumirea chimică;

(ca) evaluarea riscurilor potențiale pe care medicamentul le comportă pentru mediu. Acest impact este evaluat și, de la caz la caz, se prevăd dispoziții speciale pentru limitarea sa;

▼B

(d) descrierea metodei de fabricație;

(e) indicații terapeutice, contraindicații și reacții adverse;

(f) posologie, forma farmaceutică, modul și calea de administrare, precum și termenul de valabilitate preconizat;

▼M4

(g) 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;

(h) descrierea metodelor de control folosite de producător;

(i) rezultatele:

— testelor farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice);

— testelor preclinice (toxicologice și farmacologice);

— studiilor clinice;

(ia) o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilență și, după caz, a sistemului de gestionare a riscurilor pe care îl va aplica solicitantul;

(ib) o declarație atestând că studiile clinice efectuate în afara Uniunii Europene îndeplinesc cerințele etice prevăzute de Directiva 2001/20/CE;

(j) un rezumat, în conformitate cu articolul 11, al caracteristicilor produsului, o machetă a ambalajului exterior, cuprinzând mențiunile prevăzute la articolul 54, și a ambalajului direct al medicamentului, cuprinzând mențiunile prevăzute la articolul 55, împreună cu prospectul însoțitor în conformitate cu articolul 59;

▼B

(k) un document care să ateste faptul că producătorul este autorizat să producă medicamente în țara sa;

(l) copiile tuturor autorizațiilor obținute într-un alt stat membru sau într-o țară terță, pentru introducerea pe piață a medicamentului, însoțite de o listă a statelor membre în care se află în curs de

▼B

examinare o cerere pentru autorizație, prezentată în conformitate cu prezenta directivă. Copii ale rezumatului caracteristicilor produsului propus de către solicitant în conformitate cu articolul 11 sau aprobat de autoritățile competente ale statului membru, în conformitate cu articolul 21. Copii ale prospectului propus în conformitate cu articolul 59 sau aprobat de autoritățile competente în conformitate cu articolul 61. Detaliile oricărei decizii de refuzare a autorizației, pronunțată fie în Comunitate, fie într-o țară terță, precum și motivele acestei decizii.

Informațiile menționate se actualizează periodic;

▼M4

(m) O copie a declarației prin care medicamentul este desemnat drept medicament orfan în sensul Regulamentului (CE) nr. 141/2000 al Parlamentului European și al Consiliului din 16 decembrie 1999 privind medicamentele orfane [1], însoțită de o copie a avizului corespunzător al Agenției;

(n) Dovada că solicitantul dispune de serviciile unei persoane calificate, responsabile cu farmacovigilența și de mijloacele necesare pentru notificarea oricărei reacții adverse ce poate apărea fie în Comunitate, fie într-o țară terță.

Documentele și informațiile privind rezultatele testelor farmaceutice și preclinice și ale studiilor clinice menționate la primul paragraf litera (i) sunt însoțite de rezumate detaliate în conformitate cu articolul 12.

▼B

*Articolul 9*

Pe lângă condițiile stabilite la articolul 8 și la articolul 10 alineatul (1), o cerere de autorizație de introducere pe piață a unui generator de radionuclizi trebuie să conțină, în plus, următoarele informații și documente:

— o descriere generală a sistemului, precum și o descriere detaliată a componenților sistemului care pot afecta compoziția sau calitatea preparării radionuclidului de filiație;

— caracteristicile calitative și cantitative ale eluatului sau ale sublimatului.

▼M4

*Articolul 10*

(1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (3) litera (i) și fără să aducă atingere legii referitoare la protecția proprietății industriale și comerciale, solicitantul nu este obligat să prezinte rezultatele testelor preclinice și ale studiilor clinice în cazul în care poate demonstra că medicamentul este un produs generic al unui medicament de referință care este sau a fost autorizat în sensul articolului 6 timp de cel puțin opt ani într-un stat membru sau în Comunitate.

Un medicament generic autorizat în temeiul prezentei dispoziții nu se introduce pe piață înainte de expirarea unei perioade de zece ani de la data autorizației inițiale a produsului de referință.

Primul paragraf 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 produsului de referință și, după caz, altă documentație relevantă.

[1] JO L 18, 22.1.2000, p. 1.

▼M4

Perioada de zece ani menționată la al doilea paragraf se prelungește la maximum unsprezece ani în cazul în care, în timpul primilor opt din cei zece ani, titularul autorizației de introducere pe piață obține o autorizație pentru una sau mai multe indicații terapeutice noi despre care se consideră, în timpul evaluării științifice efectuate în vederea autorizării lor, că aduc un avantaj clinic important în raport cu terapiile existente.

(2) În sensul prezentului articol:

(a) „medicament de referință” înseamnă un medicament autorizat în sensul articolului 6, în conformitate cu dispozițiile articolului 8;

(b) „medicament generic” înseamnă un medicament care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică ca și medicamentul de referință și a cărui bioechivalență cu medicamentul de referință a fost demonstrată prin studii corespunzătoare de biodisponibilitate. 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 și/sau eficiența. În astfel de cazuri, solicitantul trebuie să prezinte informații suplimentare destinate să ofere dovezi cu privire la siguranța și/sau eficiența sărurilor, esterilor sau derivaților substanței active autorizate. Diferitele forme farmaceutice orale cu eliberare imediată se consideră a fi una și aceeași formă farmaceutică. Solicitantul nu este obligat să efectueze studii de biodisponibilitate în cazul în care poate demonstra că medicamentul generic îndeplinește criteriile relevante definite de orientările detaliate aplicabile.

(3) În cazul în care medicamentul nu se încadrează la definiția medicamentului generic prevăzută la alineatul (2) litera (b) sau în cazul în care bioechivalența nu poate fi demonstrată prin studii de biodisponibilitate sau în cazul unor modificări privind substanța sau substanțele active, indicațiile terapeutice, dozajul, forma farmaceutică sau calea de administrare, în raport cu medicamentul de referință, se prezintă rezultatele testelor preclinice sau studiilor clinice adecvate.

(4) În cazul în care un medicament biologic similar unui produs biologic de referință nu îndeplinește condițiile din definiția medicamentelor generice în special din cauza diferențelor legate de materiile prime sau de procesele de fabricație a medicamentului biologic și a medicamentului biologic de referință, trebuie să se furnizeze rezultatele testelor preclinice sau ale studiilor clinice adecvate referitoare la aceste condiții. Tipul și cantitatea datelor suplimentare care trebuie furnizate trebuie să îndeplinească criteriile relevante prevăzute la anexa I și de orientările detaliate aferente. Nu se furnizează rezultatele altor teste și studii din dosarul medicamentelor de referință.

(5) În completarea dispozițiilor alineatului (1), în cazul în care se prezintă o cerere pentru o nouă indicație pentru o substanță bine stabilită, se acordă o perioadă necumulativă de un an pentru exclusivitatea datelor, cu condiția să fi fost efectuate studii preclinice sau clinice semnificative în ceea ce privește noua indicație.

(6) Efectuarea studiilor și testelor necesare în vederea aplicării alineatelor (1), (2), (3) și (4), precum și cerințele practice care decurg din acestea nu se consideră a fi contrare drepturilor legate de brevete sau certificatelor de protecție suplimentară pentru medicamente.

*Articolul 10a*

Prin derogare de la articolul 8 alineatul (3) litera (i) și fără să aducă atingere legii referitoare la protecția proprietății industriale și comerciale, solicitantul nu este obligat să prezinte rezultatele testelor preclinice și ale studiilor clinice în cazul în care poate demonstra că substanțele active ale medicamentului sunt în uz medical bine stabilit în Comunitate de cel puțin zece ani și prezintă o eficiență recunoscută și

▼M4

un nivel acceptabil de siguranță în temeiul condițiilor prevăzute la anexa I. În acest caz, rezultatele testelor și studiilor sunt înlocuite de o documentație științifică corespunzătoare.

*Articolul 10b*

În cazul medicamentelor conținând substanțe active care intră în compoziția medicamentelor autorizate, dar care nu au fost folosite încă în combinație în scopuri terapeutice, rezultatele noilor teste preclinice și ale noilor studii clinice legate de această combinație se furnizează în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (i), fără a fi necesar să se furnizeze referințe științifice referitoare la fiecare substanță activă în parte.

*Articolul 10c*

După acordarea autorizației de introducere pe piață, titularul autorizației poate permite utilizarea documentației farmaceutice, preclinice și clinice conținute în dosarul medicamentului în vederea examinării unor cereri ulterioare referitoare la alte medicamente având aceeași compoziție calitativă și cantitativă în substanțe active și aceeași formă farmaceutică.

*Articolul 11*

Rezumatul caracteristicilor produsului conține, în ordinea indicată mai jos, următoarele informații:

1. denumirea medicamentului urmată de concentrație și de forma farmaceutică;
2. compoziția calitativă și cantitativă în substanțe active și în constituenți ai excipientului, a căror cunoaștere este esențială pentru administrarea corespunzătoare a medicamentului. Se folosește denumirea comună sau descrierea chimică;
3. forma farmaceutică.
4. informații clinice:

4.1. indicații terapeutice,

4.2. posologie și mod de administrare la adulți și, în măsura în care este necesar, la copii,

4.3. contraindicații,

4.4. 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,

4.5. interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune,

4.6. folosirea în timpul sarcinii și alăptării,

4.7. efectele asupra capacității de a conduce și de a utiliza mașini,

4.8. reacții adverse,

4.9. supradozare (simptome, proceduri de urgență, antidoturi).

5. proprietăți farmacologice:

5.1. proprietăți farmacodinamice,

5.2. proprietăți farmacocinetice,

5.3. date de siguranță preclinice.

6. informații farmaceutice:

▼M4

6.1. lista de excipienți,

6.2. incompatibilități majore,

6.3. durata de conservare, atunci când este necesară după reconstituirea medicamentului sau atunci când ambalajul direct este deschis pentru prima dată,

6.4. măsuri speciale de precauție la depozitare,

6.5. natura și conținutul recipientului,

6.6. măsuri speciale de precauție pentru eliminarea medicamentelor folosite sau a deșeurilor provenite din folosirea acestor produse, după caz.

7. titularul autorizației de introducere pe piață.

8. numărul sau numerele autorizației de introducere pe piață.

9. data primei autorizații sau data de reînnoire a autorizației.

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 acordate în temeiul articolului 10, nu este necesar să se includă părțile din rezumatul caracteristicilor de produs ale medicamentului de referință privitoare la indicații sau concentrații care erau încă protejate de legea brevetelor la data la care medicamentul generic a fost introdus pe piață.

*Articolul 12*

(1) Solicitantul se asigură ca înainte ca rezumatele detaliate menționate la articolul 8 alineatul (3) ultimul paragraf să fie prezentate autorităților competente, ele să fie întocmite și semnate de experți având calificarea tehnică sau profesională necesară, care este prezentată într-un succint curriculum vitae.

(2) Persoanele având calificarea tehnică și profesională menționată la alineatul (1) justifică orice recurgere la documentația științifică menționată la articolul 10a, în conformitate cu condițiile specificate la anexa I.

(3) Rezumatele detaliate fac parte din dosarul pe care solicitantul îl prezintă autorităților competente.

▼B

*CAPITOLUL 2*

**Dispoziții speciale aplicabile medicamentelor homeopate**

▼M4

*Articolul 13*

(1) Statele membre iau măsuri pentru ca medicamentele homeopatice produse și introduse pe piață în Comunitate să fie înregistrate sau autorizate în conformitate cu articolele 14, 15 și 16, cu excepția cazului în care aceste medicamente sunt reglementate de o înregistrare sau autorizație acordată în conformitate cu legislația internă înainte de 31 decembrie 1993 sau la această dată. În cazul înregistrărilor, se aplică articolul 28 și articolul 29 alineatele (1) – (3).

▼M4

(2) Statele membre stabilesc o procedură de înregistrare simplificată specială pentru medicamentele homeopatice menționate la articolul 14.

▼B

*Articolul 14*

(1) Pot face obiectul unei proceduri speciale de înregistrare simplificate, numai medicamentele homeopate care satisfac toate condițiile următoare:

— se administrează pe cale orală sau externă;

— absența unor indicații terapeutice speciale pe eticheta medicamentului sau în orice alte informații referitoare la acesta;

— existența unui grad suficient de diluție pentru a garanta siguranța medicamentului; în special, concentrația substanțelor active în medicament nu poate nici să depășească o parte per 10 000 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 alopat necesită prezentarea unei prescripții medicale.

▼M7

În cazul în care noi dovezi științifice justifică acest lucru, Comisia poate modifica dispozițiile celei de-a treia liniuțe de la primul paragraf. Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 121 alineatul (2a).

▼B

În momentul înregistrării, statele membre determină clasificarea pentru eliberarea medicamentului.

(2) Criteriile și regulamentul de procedură prevăzute la articolul 4 alineatul (4), la articolul 17 alineatul (1) și la articolele 22-26, 112, 116 și 125 se aplică prin analogie procedurii speciale de înregistrare simplificate pentru medicamente homeopate, cu excepția dovedirii eficacității terapeutice.

▼M4

_____

▼B

*Articolul 15*

O cerere pentru procedura specială de înregistrare simplificată se poate referi la o serie de medicamente derivate din aceeași susă sau aceleași suse homeopate. Pentru a demonstra, în special, calitatea farmaceutică și omogenitatea loturilor de fabricație a produselor în cauză, cererea este însoțită de următoarele documente:

— denumirea științifică, sau altă denumire prevăzută într-o farmacopee, a susei sau a suselor homeopate, împreună cu precizarea diferitelor căi de administrare, a formelor farmaceutice și a gradului de diluție ce urmează a fi înregistrate;

▼M4

— dosarul de fabricație și de control al remediului (remediilor) homeopatic(e) și de justificare a uzului homeopatic pe baza unei bibliografii adecvate;

▼B

— dosarul de fabricație și control pentru fiecare formă farmaceutică și o descriere a metodei de diluare și dinamizare;

— autorizația de fabricație a medicamentului în cauză;

— copii ale eventualelor înregistrări și autorizații obținute pentru același medicament în alte state membre;

▼M4

— una sau mai multe machete ale ambalajului exterior și ale ambalajului direct al medicamentelor care urmează să fie înregistrate;

▼B

— date referitoare la stabilitatea medicamentului.

*Articolul 16*

(1) Medicamentele homeopate, altele decât cele menționate la articolul 14 alineatul (1), se autorizează și se etichetează în conformitate cu ►M4 articolele 8, 10, 10a, 10b, 10c și 11 ◄.

(2) Un stat membru poate introduce sau menține pe teritoriul său norme speciale pentru ►M4 teste preclinice ◄ și studiile clinice ale medicamentelor homeopate, altele decât cele menționate la articolul 14 alineatul (1), în conformitate cu principiile și caracteristicile homeopatiei practicate în statul membru respectiv.

În acest caz, statul membru în cauză comunică Comisiei normele speciale în vigoare.

(3) Dispozițiile titlului IX se aplică medicamentelor homeopate, cu excepția acelora menționate la articolul 14 alineatul (1).

▼M3

*CAPITOLUL 2a*

**Dispoziții specifice aplicabile medicamentelor tradiționale din plante**

*Articolul 16a*

(1) Prin prezentul articol se stabilește o procedură simplificată de înregistrare (denumită în continuare „înregistrare pe baza folosirii tradiționale”) pentru medicamentele din plante care îndeplinesc toate criteriile menționate mai jos:

(a) au indicații 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 și/sau prin inhalare;

(d) perioada de utilizare tradițională prevăzută în articolul 16c alineatul (1) litera (c) a expirat;

(e) datele referitoare la utilizarea tradițională a medicamentului sunt suficiente; în special, s-a dovedit că produsul nu este dăunător în condiții specifice de utilizare, iar efectele farmacologice sau eficacitatea medicamentului sunt plauzibile pe baza unei utilizări și a unei experiențe îndelungate.

(2) Sub rezerva articolului 1 alineatul (30), prezența în medicamentul din plante a vitaminelor sau mineralelor a căror siguranță este atestată de existența unor dovezi solid documentate, nu exclude posibilitatea ca produsul să fie eligibil pentru înregistrare în conformitate cu alineatul (1), cu condiția ca acțiunea vitaminelor sau a mineralelor să fie accesorie acțiunii ingredientelor active din plante care privește indicația (indicațiile) specificată(e).

(3) În orice caz, în situațiile în care autoritățile competente consideră că un medicament tradițional din plante îndeplinește criteriile de autorizare în conformitate cu articolul 6 sau de înregistrare în conformitate cu articolul 14, dispozițiile prezentului capitol nu se aplică.

▼M3

*Articolul 16b*

(1) Solicitantul și titularul înregistrării se stabilesc în Comunitate.

(2) Pentru a obține o înregistrare pe baza utilizării tradiționale, solicitantul depune o cerere la autoritatea competentă din statul membru în cauză.

*Articolul 16c*

(1) Cererea este însoțită de:

(a) informațiile și documentele:

(i) prevăzute la articolul 8 alineatul (3) literele (a)-(h), (j) și (k);

(ii) rezultatele testelor farmaceutice prevăzute la articolul 8 alineatul (3) litera (i) a doua liniuță;

(iii) rezumatul caracteristicilor produsului, fără datele specificate la articolul 11 alineatul (4);

(iv) în cazul combinațiilor, prevăzute la articolul 1 alineatul (30) sau articolul 16a alineatul (2), informațiile prevăzute la articolul 16a alineatul (1) litera (e) referitoare la combinație ca atare; în cazul în care ingredientele individuale active nu sunt suficient de cunoscute, datele vor face referire și la ingredientele active individuale;

(b) orice autorizație sau înregistrare de introducere pe piață a medicamentului obținută de către solicitant în alt stat membru sau într-o țară terță și detalii cu privire la orice decizie de a refuza acordarea unei autorizații sau a unei înregistrări, fie în Comunitate, fie într-o țară terță, precum și motivele oricărei decizii de acest fel;

(c) dovezi bibliografice sau expertize care să ateste că medicamentul în cauză sau produsul 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 Comunității. La cererea statului membru unde s-a depus cererea de înregistrare pe baza utilizării tradiționale, Comitetul pentru medicamente din plante poate redacta un aviz cu privire la caracterul adecvat al dovezilor care atestă utilizarea îndelungată a produsului sau a produsului corespondent. Statul membru depune documentația relevantă în sprijinul acestei comunicări;

(d) o expunere bibliografică a datelor privind siguranța, împreună cu un raport de expertiză, iar în cazul în care autoritatea competentă solicită acest lucru, dacă se face o cerere suplimentară, datele necesare pentru evaluarea siguranței medicamentului.

Anexa I se aplică prin analogie tuturor informațiilor și documentelor menționate la litera (a).

(2) Un produs corespondent, după cum se prevede la alineatul (1) litera (c), se caracterizează prin faptul că are aceleași ingrediente active, indiferent de excipienții utilizați, același scop sau un scop similar, concentrație și posologie echivalente și o cale de administrare identică sau similară cu cea a medicamentului pentru care s-a depus cererea.

(3) Cerința de a dovedi folosirea în scopuri medicinale pe parcursul unei perioade de 30 de ani, menționată la alineatul (1) litera (c), este îndeplinită chiar dacă produsul nu a fost introdus pe piață în baza unei autorizații specifice. Aceasta este, de asemenea, îndeplinită în cazul în care numărul sau cantitatea ingredientelor medicamentului au fost reduse pe parcursul perioadei respective.

(4) În cazul în care produsul a fost folosit în Comunitate pe parcursul unei perioade mai mici de 15 ani, dar este, cu toate acestea, eligibil pentru înregistrarea simplificată, statul membru unde s-a depus cererea

▼M3

de înregistrare pe baza utilizării tradiționale va înainta produsul Comitetului pentru medicamente din plante. Statul membru depune documentația relevantă în sprijinul acestei comunicări.

Comitetul analizează dacă au fost îndeplinite în întregime celelalte criterii pentru înregistrarea simplificată prevăzute la articolul 16a. În cazul în care comitetul consideră că acest lucru este posibil, stabilește monografia comunitară a plantelor menționată la articolul 16h alineatul (3), de care statul membru ține seama atunci când ia decizia definitivă.

*Articolul 16d*

(1) Fără a aduce atingere articolului 16h alineatul (1), capitolul 4 din titlul III se aplică prin analogie tuturor înregistrărilor acordate în conformitate cu articolul 16a, cu condiția ca:

(a) o monografie comunitară a plantelor să fi fost stabilită în conformitate cu articolul 16h alineatul (3) sau

(b) medicamentul din plante să fie alcătuit din substanțe din plante, preparate din plante sau combinații ale acestora, aflate pe lista prevăzută la articolul 16f.

(2) Pentru alte medicamente din plante prevăzute la articolul 16a, la evaluarea unei cereri de înregistrare în baza utilizării tradiționale, fiecare stat membru ține seama în mod corespunzător de înregistrările acordate de alt stat membru în conformitate cu prezentul capitol.

*Articolul 16e*

(1) Înregistrarea în baza utilizării tradiționale se refuză în cazul în care cererea nu respectă articolele 16a, 16b sau 16c sau în cazul în care este îndeplinită cel puțin una dintre următoarele condiții:

(a) compoziția calitativă și/sau cantitativă nu este cea declarată;

(b) indicațiile nu respectă condițiile prevăzute la articolul 16a;

(c) produsul ar putea fi dăunător în condiții normale de utilizare;

(d) datele referitoare la utilizarea tradițională sunt insuficiente, în special în cazul în care efectele sau eficiența 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 din statele membre notifică solicitantului, Comisiei și oricărei autorități competente care solicită acest lucru, orice decizie pe care o iau de a refuza înregistrarea în baza folosirii tradiționale și motivele acestui refuz.

*Articolul 16f*

(1) O listă a substanțelor din plante, preparatelor din plante și a combinațiilor acestora în vederea folosirii în medicamentele tradiționale din plante, se stabilește în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 121 alineatul (2). Lista conține, în ceea ce privește fiecare substanță din plante, indicația, concentrația specificată și posologia, calea de administrare, precum și orice alte informații necesare pentru folosirea în siguranță a substanței din plante ca medicament tradițional.

(2) În cazul în care o cerere de înregistrare în baza folosirii tradiționale are legătură cu o substanță din plante, cu un preparat din plante sau o combinație a acestora aflat(ă) pe lista prevăzută în alineatul (1), nu este necesar să se furnizeze datele prevăzute la articolul 16c, alineatul

▼M3

(1) literele (b), (c) și (d). Articolul 16e 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 16c alineatul (1) se depun în decurs de trei luni.

*Articolul 16g*

(1) Articolele 3 alineatele (1) și (2), articolul 4 alineatul (4), articolul 6 alineatul (1), articolul 12, articolul 17 alineatul (1), articolele 19, 20, 23, 24, 25, 40-52, 70-85, 101-108, articolul 111 alineatele (1) și (3), articolele 112, 116-118, 122, 123, 125, articolul 126 al doilea paragraf și articolul 127 din prezenta directivă, precum și Directiva 91/356/CEE [1] a Comisiei se aplică, prin analogie, înregistrării în baza utilizării tradiționale acordate în temeiul prezentului capitol.

(2) Pe lângă cerințele de la articolele 54-65, orice etichetă și prospect de utilizare din ambalaj conțin o declarație în care se precizează faptul că:

(a) produsul este un medicament tradițional din plante care se utilizează potrivit indicației (indicațiilor) specificate exclusiv pe baza unei utilizări îndelungate și

(b) utilizatorul trebuie să consulte un medic sau un specialist calificat în domeniul îngrijirii sănătății în cazul în care simptomele persistă în timpul utilizării medicamentului sau în cazul în care apar efecte adverse care nu sunt menționate în prospectul însoțitor.

Un stat membru poate solicita ca eticheta și prospectul însoțitor să precizeze și natura tradiției în cauză.

(3) În plus față de cerințele articolelor 86-99, orice reclamă pentru un medicament înregistrat în temeiul prezentului capitol, conține următoarea declarație: Medicament tradițional din plante care se utilizează potrivit indicației (indicațiilor) specificate exclusiv pe baza unei utilizări îndelungate.

*Articolul 16h*

(1) Prin prezentul articol se instituie Comitetul pentru medicamente din plante. Acest comitet face parte din Agenție și are următoarele competențe:

(a) în ceea ce privește înregistrările simplificate:

— de a duce la îndeplinire sarcinile care decurg din articolul 16c alineatele (1) și (4);

— de a duce la îndeplinire sarcinile care decurg din articolul 16d;

— de a întocmi un proiect de listă a substanțelor din plante, preparatelor din plante și a combinațiilor acestora, după cum se prevede la articolul 16f alineatul (1) și

— de a întocmi monografii comunitare ale medicamentelor tradiționale din plante, după cum se prevede la alineatul (3) din prezentul articol;

(b) în ceea ce privește autorizațiile pentru medicamente din plante, de a întocmi monografii comunitare ale plantelor pentru medicamentele din plante, după cum se prevede la alineatul (3) din prezentul articol;

[1] JO L 193, 17.7.1991, p. 30.

▼M3

(c) în ceea ce privește comunicările către Agenție în temeiul titlului III capitolul 4, în legătură cu medicamentele din plante, după cum se prevede la articolul 16a, de a duce la îndeplinire sarcinile prevăzute la articolul 32;

(d) în cazul în care alte medicamente conținând substanțe din plante sunt comunicate Agenției în temeiul titlului III capitolul 4, să emită un aviz cu privire la substanța din plante, după caz.

De asemenea, Comitetul pentru medicamente din plante duce la îndeplinire orice altă sarcină care i se atribuie prin legislația comunitară.

Coordonarea corespunzătoare în cadrul Comitetului pentru medicamente de uz uman este asigurată printr-o procedură care urmează să fie stabilită de către directorul executiv al Agenției în conformitate cu articolul 57 alineatul (2) din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

(2) Fiecare stat membru numește, pentru un termen de trei ani care poate fi reînnoit, un membru și un supleant în cadrul Comitetului pentru medicamente din plante.

Supleanții 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.

Comitetul menționat mai poate coopta maximum cinci membri suplimentari, aleși pe baza experienței lor științifice specifice. Acești membri sunt numiți pe un termen de trei ani care poate fi reînnoit și nu au supleanți.

În vederea cooptării unor astfel de membri, comitetul menționat stabilește competența științifică complementară specifică a membrului sau membrilor (suplimentari). Membrii cooptați sunt aleși dintre experții nominalizați de statele membre sau de Agenție.

Membrii comitetului menționat pot fi însoțiți de experți în domenii științifice și tehnice specifice.

(3) Comitetul pentru medicamente din plante întocmește monografii comunitare ale plantelor, pentru medicamentele din plante, în vederea aplicării articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii), precum și pentru medicamentele tradiționale din plante. Comitetul menționat mai sus îndeplinește și alte responsabilități care îi sunt conferite prin dispozițiile prezentului capitol și prin alte legi comunitare.

Atunci când se întocmesc monografii comunitare ale plantelor în înțelesul prezentului alineat, acestea sunt luate în considerare de către statele membre în momentul analizării unei cereri. În cazul în care nu s-a întocmit încă nici o monografie comunitară de acest fel, se poate face referire la alte monografii, publicații sau date adecvate.

Atunci când se întocmesc noi monografii comunitare ale plantelor, titularul înregistrării analizează dacă este necesară modificarea corespunzătoare a dosarului de înregistrare. Titularul înregistrării notifică orice modificare de acest fel autorității competente din statul membru în cauză.

Monografiile plantelor se publică.

(4) Dispozițiile generale ale Regulamentului (CEE) nr. 2309/93 referitoare la Comitetul pentru medicamente de uz uman se aplică, prin analogie, Comitetului pentru medicamente din plante.

*Articolul 16i*

Înainte de 30 aprilie 2007, Comisia înaintează un raport Parlamentului European și Consiliului cu privire la aplicarea dispozițiilor prezentului capitol. Raportul include o evaluare a posibilei extinderi a înregistrării în baza folosirii tradiționale la alte categorii de medicamente.

▼B

*CAPITOLUL 3*

**Proceduri privind autorizația de introducere pe piață**

▼M4

*Articolul 17*

(1) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că procedura de acordare a autorizației de introducere pe piață pentru un medicament se încheie în termen de maximum 210 zile de la depunerea unei cereri valabile.

Cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață a aceluiași medicament în două sau mai multe state membre se depun în conformitate cu articolele 27 – 39.

(2) În cazul în care un stat membru constată că o altă cerere de autorizație de introducere pe piață pentru același medicament este examinată într-un alt stat membru, statul membru respectiv refuză evaluarea cererii și îl informează pe solicitant că se aplică articolele 27 – 39.

*Articolul 18*

În cazul în care un stat membru este informat în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (l) că un alt stat membru a autorizat un medicament care face obiectul unei cereri de autorizație de introducere pe piață în statul membru respectiv, acesta respinge cererea, cu excepția cazului în care aceasta a fost depusă în conformitate cu articolele 27 – 39.

▼B

*Articolul 19*

În vederea examinării cererii prezentate în conformitate cu ►M4 articolele 8, 10, 10a, 10b și 10c ◄, autoritatea competentă a statului membru:

1. trebuie să verifice dacă informațiile prezentate în sprijinul cererii sunt în conformitate cu ►M4 articolele 8, 10, 10a, 10b și 10c ◄ și să examineze dacă sunt respectate condițiile pentru eliberarea unei autorizații de introducere pe piață a medicamentelor (autorizație de introducere pe piață);

2. poate transmite medicamentul, materiile prime ale acestuia și, în cazul în care este necesar, produșii intermediari sau alți componenți ai acestuia, pentru a fi analizate de către ►M4 un Laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau un laborator pe care un stat membru l-a desemnat în acest scop ◄, pentru a se asigura că metodele de control utilizate de către producător și descrise în informațiile care însoțesc cererea, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (h), sunt corespunzătoare;

3. poate cere, după caz, solicitantului să completeze informațiile care însoțesc cererea, cu privire la elementele prevăzute ►M4 articolul 8 alineatul (3), articolele 10, 10a, 10b și 10c ◄. În cazul în care autoritatea competentă recurge la această opțiune, termenele stabilite la articolul 17 se suspendă până la furnizarea informațiilor suplimentare solicitate. De asemenea, termenele menționate se suspendă pentru perioada acordată solicitantului, în cazul în care este necesar, pentru a oferi explicații orale sau scrise.

▼B

*Articolul 20*

Statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că:

(a) autoritățile competente verifică capacitatea producătorilor și a importatorilor de medicamente provenind din țări terțe de a desfășura procesul de fabricație în conformitate cu informațiile prezentate în temeiul articolului 8 alineatul (3) litera (d) și/sau de a efectua controale în conformitate cu metodele descrise în informațiile care însoțesc cererea, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (h);

(b) autoritățile competente pot permite producătorilor și importatorilor de medicamente provenind din țări terțe, ►M4 în cazuri justificate ◄, să delege unor părți terțe efectuarea anumitor etape de fabricație și/sau a anumitor controale menționate la litera (a); în aceste situații, verificările efectuate de către autoritățile competente trebuie să aibă loc, de asemenea, în și unitățile desemnate.

*Articolul 21*

(1) La eliberarea autorizației de introducere pe piață, autoritățile competente ale statului membru în cauză îl informează pe titular cu privire la rezumatul autorizat al caracteristicilor produsului.

(2) Autoritățile competente iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că informațiile prezentate în rezumat sunt conforme cu cele acceptate la eliberarea autorizației de introducere pe piață sau ulterior.

▼M4

(3) Autoritățile competente fac publică fără întârziere autorizația de introducere pe piață împreună cu rezumatul caracteristicilor de produs pentru fiecare medicament pe care l-au autorizat.

(4) Autoritățile competente întocmesc un raport de evaluare și comentarii cu privire la dosar, în ceea ce privește rezultatele testelor farmaceutice și preclinice și ale studiilor clinice ale medicamentului în cauză. Raportul de evaluare se actualizează ori de câte ori devin disponibile noi informații, care sunt importante pentru evaluarea calității, siguranței sau eficienței respectivului medicament.

Autoritățile competente fac public fără întârziere 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 menționată în cererea de autorizare.

*Articolul 22*

În situații excepționale și în urma consultării cu solicitantul, autorizația poate fi acordată sub rezerva obligației impuse solicitantului de a îndeplini anumite condiții, în special privind siguranța medicamentului, informarea autorităților competente cu privire la orice incident legat de utilizarea sa și măsurile care trebuie adoptate. Această autorizație nu poate fi acordată decât pentru motive obiective și verificabile și trebuie să aibă la bază unul dintre motivele prevăzute la anexa I. Menținerea autorizației este legată de reevaluarea anuală a acestor condiții. Lista condițiilor se face publică fără întârziere, împreună cu termenele și datele de îndeplinire.

▼B

*Articolul 23*

După eliberarea unei autorizații, titularul autorizației trebuie, în ceea ce privește metodele de fabricație și control prevăzute la articolul 8 alineatul (3) literele (d) și (h), să țină seama de progresul științific și

▼B

tehnic şi să introducă toate modificările necesare pentru a face posibile fabricaţia şi controlul medicamentului prin metode ştiinţifice general acceptate.

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

▼M4

Titularul autorizaţiei comunică de îndată autorităţii competente toate informaţiile noi care ar putea atrage după sine modificarea datelor sau a documentelor menţionate la articolele 8 alineatul (3), 10, 10a, 10b şi 11 sau la articolul 32 alineatul (5) sau la anexa I.

În special, acesta comunică de îndată autorităţii competente orice interdicţie sau restricţie impusă de autorităţile competente din orice ţară în care este introdus pe piaţă medicamentul de uz uman şi orice alte informaţii noi care ar putea influenţa evaluarea beneficiilor şi riscurilor respectivului medicament de uz uman.

Pentru ca raportul beneficii/riscuri să poată fi evaluat în permanenţă, autoritatea competentă poate oricând să ceară titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă să comunice date care să demonstreze că raportul beneficii/riscuri rămâne favorabil.

*Articolul 23a*

După acordarea unei autorizaţii de introducere pe piaţă, titularul autorizaţiei informează autoritatea competentă din statul membru care a acordat autorizaţia cu privire la data efectivă a introducerii pe piaţă medicamentului de uz uman în acel stat membru, ţinând seama de diferitele forme de prezentare autorizate.

Titularul notifică, de asemenea, autorităţii competente dacă produsul încetează să mai fie introdus pe piaţa statului membru respectiv, în mod temporar sau permanent. Această notificare se face, cu excepţia situaţiilor excepţionale, cu cel puţin două luni înaintea întreruperii introducerii pe piaţă a produsului.

La cererea autorităţii competente, în special în contextul farmacovigilenţei, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă îi furnizează acesteia toate datele referitoare la volumul vânzărilor produsului, precum şi orice informaţie pe care o deţine în legătură cu cantităţile prescrise.

*Articolul 24*

(1) Fără să aducă atingere alineatelor (4) şi (5), autorizaţia de introducere pe piaţă este valabilă timp de cinci ani.

(2) Autorizaţia de introducere pe piaţă poate fi reînnoită după cinci ani pe baza unei reevaluări a raportului beneficii/riscuri de către autoritatea competentă a statului membru care a acordat autorizaţia.

În acest scop, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă pune la dispoziţia autorităţii competente o versiune consolidată a dosarului în ceea ce priveşte calitatea, siguranţa şi eficienţa, inclusiv toate modificările aduse după acordarea autorizaţiei de introducere pe piaţă, cu cel puţin şase luni înainte ca autorizaţia să expire în conformitate cu alineatul (1).

(3) Odată reînnoită, autorizaţia de introducere pe piaţă este valabilă pe o perioadă nedeterminată, cu excepţia cazului în care autoritatea competentă decide, din raţiuni justificate legate de farmacovigilenţă, să recurgă la o altă reînnoire pe o perioadă de cinci ani, în conformitate cu alineatul (2).

(4) Orice autorizaţie care în decurs de trei ani de la acordare nu este urmată de introducerea efectivă pe piaţă a medicamentului autorizat în statul membru care a acordat autorizaţia, devine caducă.

▼M4

(5) În cazul în care un medicament introdus anterior pe piață în statul membru care a acordat autorizația nu mai este prezent pe piață în statul membru respectiv pe o perioadă de trei ani consecutiv, autorizația acordată pentru medicamentul respectiv devine caducă.

(6) Autoritatea competentă poate, în situații excepționale și din rațiuni de sănătate publică, să acorde derogări de la alineatele (4) și (5). Aceste derogări trebuie justificate temeinic.

▼B

*Articolul 25*

Autorizația nu afectează răspunderea civilă și penală a producătorului și, după caz, a titularului autorizației de introducere pe piață.

▼M4

*Articolul 26*

(1) Se refuză acordarea autorizației de introducere pe piață în cazul în care, după verificarea datelor și a documentelor enumerate la articolele 8, 10, 10a, 10b și 10c, devine clar că:

(a) raportul beneficii/riscuri nu este considerat a fi favorabil sau

(b) eficiența terapeutică a medicamentului este insuficient demonstrată de către solicitant sau

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

(2) Se refuză acordarea autorizației și în cazul în care datele sau documentele prezentate în sprijinul cererii nu sunt conforme cu dispozițiile articolelor 8, 10, 10a, 10b și 10c.

(3) Solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață își asumă responsabilitatea pentru corectitudinea documentelor și datelor prezentate.

*CAPITOLUL 4*

**Procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată**

*Articolul 27*

(1) Se instituie un grup de coordonare pentru examinarea oricărei probleme legate de autorizația de introducere pe piață a unui medicament în două sau mai multe state membre în conformitate cu procedurile stabilite în prezentul capitol. Agenția asigură secretariatul acestui grup de coordonare.

(2) Grupul de coordonare este alcătuit dintr-un reprezentant al fiecărui stat membru numit pe o perioadă de trei ani, care se poate reînnoi. Membrii grupului de coordonare pot face demersuri pentru a fi însoțiți de experți.

(3) Grupul de coordonare își stabilește regulamentul de procedură, care intră în vigoare după ce Comisia a dat aviz favorabil. Regulamentul de procedură se publică.

*Articolul 28*

(1) În vederea acordării unei autorizații de introducere pe piață pentru un medicament în mai mult decât un singur stat membru, solicitantul prezintă o cerere pe baza unui dosar identic în aceste state membre. Dosarul conține informațiile și documentele menționate la articolele 8, 10, 10a, 10b, 10c și 11. Documentele prezentate includ o listă a statelor membre vizate în cerere.

▼M4

Solicitantul cere unuia dintre statele membre să acționeze în calitate de „stat membru de referință” și să elaboreze un raport de evaluare privind medicamentul, în conformitate cu alineatele (2) sau (3).

(2) În cazul în care medicamentul a primit deja o autorizație de introducere pe piață la data cererii, statele membre în cauză recunosc autorizația de introducere pe piață acordată de statul membru de referință. În acest scop, titularul autorizației de introducere pe piață solicită statului membru de referință fie să întocmească un raport de evaluare cu privire la medicament, fie, după caz, să actualizeze orice raport de evaluare deja existent. Statul membru de referință întocmește sau actualizează raportul de evaluare în termen de 90 de zile de la primirea unei cereri valabile. Raportul de evaluare împreună cu rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului, eticheta și prospectul însoțitor sunt transmise statelor membre în cauză și solicitantului.

(3) În cazul în care medicamentul nu a primit autorizație până la data cererii, solicitantul îi cere statului membru de referință să întocmească un proiect de raport de evaluare, precum și proiecte ale rezumatului caracteristicilor produsului, ale etichetei și prospectului însoțitor. Statul membru de referință întocmește aceste proiecte în termen de 120 de zile de la primirea unei cereri valabile și le transmite statelor membre în cauză și solicitantului.

(4) În termen de 90 de zile de la primirea documentelor menționate la alineatele (2) și (3), statele membre în cauză aprobă raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, precum și eticheta și prospectul, informând statul membru de referință în consecință. Statul membru de referință constată acordul tuturor părților, închide procedura și îl informează pe solicitant în consecință.

(5) Fiecare stat membru în care s-a prezentat o cerere potrivit alineatului (1) adoptă o decizie în conformitate cu raportul de evaluare aprobat, rezumatul caracteristicilor produsului, precum și cu eticheta și prospectul însoțitor astfel aprobate, în termen de 30 de zile de la constatarea acordului.

*Articolul 29*

(1) În cazul în care, în termenul stabilit la articolul 28 alineatul (4), un stat membru nu poate aproba raportul de evaluare, rezumatul caracteristicilor produsului, precum și eticheta și prospectul însoțitor din motive de risc major potențial pentru sănătatea publică, acesta își motivează poziția în mod detaliat și comunică motivele sale statului membru de referință, celorlalte state membre implicate și solicitantului. Elementele dezacordului sunt de îndată comunicate grupului de coordonare.

(2) Comisia adoptă orientări care definesc riscul major potențial pentru sănătatea publică.

(3) În cadrul grupului de coordonare, toate statele membre menționate la alineatul (1) depun toate eforturile pentru a se ajunge la un acord asupra măsurilor care trebuie întreprinse. Ele dau posibilitatea solicitantului să-și 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, statul membru de referință constată acordul, încheie procedura și îl informează pe solicitant în consecință. Se aplică articolul 28 alineatul (5).

(4) În cazul în care statele membre nu reușesc să ajungă la un acord în termenul de 60 de zile stabilit la alineatul (3), Agenția este informată de îndată în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 32, 33 și 34. Agenției i se pune la dispoziție o descriere detaliată a problemelor în legătură cu care nu s-a putut ajunge la un acord și motivele acestui dezacord. Solicitantului i se pune la dispoziție o copie.

▼M4

(5) De îndată ce solicitantul este informat că Agenția a fost sesizată în acest sens, acesta transmite de îndată Agenției o copie a informațiilor și documentelor menționate la articolul 28 alineatul (1) primul paragraf.

(6) În cazul prevăzut la alineatul (4), statele membre care au aprobat raportul de evaluare, proiectul de rezumat al caracteristicilor produsului, precum și 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 32. În acest caz, autorizația este acordată fără să aducă atingere rezultatului acestei proceduri.

*Articolul 30*

(1) În cazul în care același medicament face obiectul a două sau mai multe cereri de autorizare de introducere pe piață, prezentate în conformitate cu articolele 8, 10, 10a, 10b, 10c și 11, și în cazul în care statele membre au adoptat decizii divergente privind autorizarea medicamentului, suspendarea sau retragerea acestuia, un stat membru, Comisia sau solicitantul ori titularul autorizației de introducere pe piață poate sesiza Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman, denumit în continuare „comitetul”, în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 32, 33 și 34.

(2) Pentru a promova armonizarea autorizațiilor pentru medicamentele autorizate în Comunitate, statele membre transmit în fiecare an grupului de coordonare o listă de medicamente pentru care ar trebui întocmit un rezumat armonizat al caracteristicilor produsului.

Grupul de coordonare definitivează lista, ținând seama de propunerile prezentate de toate statele membre și transmite această listă Comisiei.

Comisia sau un stat membru, în acord cu Agenția și luând în considerare opiniile părților interesate, poate prezenta comitetului aceste produse, în conformitate cu alineatul (1).

*Articolul 31*

(1) În cazuri speciale, prezentând interes pentru Comunitate, statele membre, Comisia sau solicitantul ori titularul autorizației de introducere pe piață sesizează comitetul în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 32, 33 și 34 înainte de adoptarea unei decizii privind o cerere de autorizare a introducerii pe piață sau a suspendării ori retragerii unei autorizații ori cu privire la orice modificare a condițiilor de autorizare a introducerii pe piață care apare necesară, în special pentru a ține seama de informațiile culese conform titlului IX.

Statul membru în cauză sau Comisia identifică în mod clar chestiunea care este supusă atenției Comitetului și îl informează pe solicitant sau pe titularul autorizației de introducere pe piață.

Statul membru 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 privește o grupă de medicamente sau o clasă terapeutică, Agenția poate limita procedura la anumite părți specifice ale autorizației.

În acest caz, articolul 35 se aplică acestor medicamente numai în cazul în care au făcut obiectul procedurilor de autorizare prevăzute de prezentul capitol.

▼M4

*Articolul 32*

(1) În cazul în care se face trimitere la procedura prevăzută de prezentul articol, comitetul examinează problema respectivă 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 în conformitate cu articolele 30 și 31, comitetul poate prelungi această perioadă cu o perioadă suplimentară de până la 90 de zile, luând în considerare opiniile solicitanților sau ale titularilor autorizației de introducere pe piață în cauză.

În caz de urgență și la propunerea președintelui, comitetul poate conveni asupra unui termen mai scurt.

(2) În vederea examinării subiectului, comitetul numește pe unul dintre membrii săi pentru a acționa în calitate de raportor. Comitetul poate, de asemenea, numi experți independenți pentru a primi consultanță privind chestiuni specifice. La numirea experților, comitetul le stabilește sarcinile și specifică termenul de realizare a acestora.

(3) Înainte de emiterea avizului, comitetul 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 este însoțit de un proiect de rezumat al caracteristicilor produsului și de un proiect al textelor pentru etichetă și prospect.

După caz, comitetul poate invita orice altă persoană să furnizeze informații asupra subiectului care i-a fost prezentat.

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

(4) Agenția informează de îndată solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață în cazul în care avizul comitetului susține că:

(a) cererea nu îndeplinește criteriile de autorizare;sau

(b) rezumatul caracteristicilor produsului propus de solicitant sau de titularul autorizației de introducere pe piață în conformitate cu articolul 11 ar trebui modificat; sau

(c) autorizația ar trebui acordată sub rezerva anumitor condiții, luându-se în considerare condițiile esențiale pentru utilizarea sigură și eficace a medicamentului, inclusiv farmacovigilența; sau

(d) autorizația de introducere pe piață ar trebui suspendată, modificată sau retrasă.

În termen de 15 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, el 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 care stau la baza solicitării, comitetul reexaminează avizul, în conformitate cu articolul 62 alineatul (1) al patrulea paragraf din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Concluziile se anexează la raportul de evaluare menționat la alineatul (5) al prezentului articol.

(5) În termen de 15 zile de la adoptare, Agenția transmite statelor membre avizul definitiv al comitetului, Comisiei și solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață, împreună cu un raport care prezintă evaluarea medicamentului și argumentele concluziei sale.

▼M4

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

(a) proiectul de rezumat al caracteristicilor produsului, prevăzut la articolul 11;

(b) orice condiții care afectează autorizația în înțelesul alineatului (4) litera (c);

(c) detalii cu privire la orice condiții recomandate sau orice restricții referitoare la utilizarea sigură și eficace a medicamentului;

(d) textul propus pentru etichetă și prospectul însoțitor.

▼B

*Articolul 33*

În termen de ►M4 15 zile ◄ de la primirea avizului, Comisia elaborează un proiect al deciziei care urmează să fie luată cu privire la cerere, luând în considerare legislația comunitară.

În cazul unui proiect de decizie care prevede acordarea autorizației de introducere pe piață, se anexează documentele menționate la ►M4 articolul 32 alineatul (5) al doilea paragraf ◄.

În cazul în care, în mod excepțional, proiectul de decizie nu este conform cu avizul agenției, Comisia anexează, de asemenea, o explicație detaliată a motivelor care justifică aceste diferențe.

Proiectul de decizie este transmis statelor membre și solicitantului.

▼M4

*Articolul 34*

(1) Comisia adoptă o decizie finală în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 121 alineatul (3), în termen de 15 zile de la încheierea acesteia.

(2) Regulamentul de procedură al Comitetului permanent instituit în conformitate cu articolul 121 alineatul (1) se adaptează pentru a ține seama de sarcinile care îi revin în conformitate cu prezentul capitol.

Aceste adaptări includ următoarele dispoziții:

(a) cu excepția cazurilor prevăzute la articolul 33 al treilea paragraf, Comitetul permanent emite avizul în scris;

(b) statele membre au la dispoziție 22 de zile pentru a trimite Comisiei observații în scris cu privire la proiectul de decizie. Cu toate acestea, în cazul în care o decizie trebuie adoptată de urgență, președintele poate fixa un termen mai scurt în funcție de urgența subiectului în cauză. Acest termen nu este mai scurt de cinci zile, în afara unor situații excepționale;

(c) statele membre au opțiunea de a cere în scris ca proiectul de decizie să fie discutat de Comitetul permanent în ședință plenară.

În cazul în care, în opinia Comisiei, observațiile scrise ale unui stat membru ridică noi chestiuni importante de ordin științific sau tehnic, care nu au fost abordate în avizul emis de Agenție, președintele suspendă procedura și trimite cererea înapoi la Agenție spre examinare suplimentară.

Dispozițiile necesare punerii în aplicare a prezentului alineat sunt adoptate de Comisie în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 121 alineatul (2).

(3) Decizia menționată la alineatul (1) se adresează tuturor statelor membre și se transmite spre informare titularului autorizației de introducere pe piață sau solicitantului. Statele membre în cauză și statul

▼M4

membru de referință acordă sau retrag autorizația de introducere pe piață ori modifică, după caz, condițiile de autorizare în măsura necesară pentru a se conforma deciziei, în termen de 30 de zile de la notificare și fac o trimitere în acest sens. Statele membre informează Comisia și Agenția despre aceasta.

▼B

*Articolul 35*

(1) Orice cerere a titularului unei autorizații de introducere pe piață pentru modificarea unei autorizații de introducere pe piață care a fost acordată în conformitate cu dispozițiile prezentului capitol se înaintează tuturor statelor membre care au autorizat anterior medicamentul în cauză.

Comisia adoptă, prin consultare cu agenția, măsurile necesare pentru examinarea modificărilor termenilor unei autorizații de introducere pe piață.

▼M4

_____

▼M7

Comisia adoptă aceste măsuri sub forma unui regulament de punere în aplicare. Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, prin completarea acesteia, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 121 alineatul (2a).

▼B

(2) În caz de arbitraj supus Comisiei, se aplică procedura stabilită la articolele 32, 33 și 34, în funcție de modificările făcute autorizației de introducere pe piață.

*Articolul 36*

(1) În cazul în care un stat membru consideră că pentru protecția sănătății publice este necesară modificarea unei autorizații de introducere pe piață care a fost acordată în conformitate cu dispozițiile prezentului capitol sau suspendarea sau retragerea acesteia, agenția este sesizată de îndată de către statul membru în cauză în vederea aplicării procedurilor stabilite la articolele 32, 33 și 34.

(2) Fără a aduce atingere dispozițiilor articolului 31, în situații excepționale în care adoptarea unor măsuri urgente este esențială pentru protejarea sănătății publice, până la adoptarea unei decizii definitive, un stat membru poate suspenda introducerea pe piață și utilizarea medicamentului în cauză pe teritoriul său. Statul membru informează Comisia și celelalte state membre cu privire la motivele acțiunii sale nu mai târziu de următoarea zi lucrătoare.

*Articolul 37*

Articolele 35 și 36 se aplică, prin analogie, medicamentelor autorizate de statele membre în urma avizului comitetului emis în conformitate cu articolul 4 din Directiva 87/22/CEE, înainte de 1 ianuarie 1995.

*Articolul 38*

(1) Agenția publică un raport anual cu privire la aplicarea procedurilor stabilite în prezentul capitol și îl înaintează Parlamentului European și Consiliului pentru informare.

▼M4

(2) Cel puțin la fiecare zece ani, Comisia publică un raport privind experiența dobândită pe baza procedurilor descrise de prezentul capitol și propune orice modificări necesare pentru îmbunătățirea acestor proceduri. Comisia transmite acest raport Parlamentului European și Consiliului.

*Articolul 39*

Articolul 29 alineatele (4), (5) și (6) și articolele 30 – 34 nu se aplică medicamentelor homeopatice menționate la articolul 14.

Articolele 28 – 34 nu se aplică medicamentelor homeopatice menționate la articolul 16 alineatul (2).

▼B

TITLUL IV

**FABRICAȚIE ȘI IMPORT**

*Articolul 40*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că procesul de fabricație a medicamentelor pe teritoriul lor se efectuează numai pe baza unei autorizații. Această autorizație de fabricație este necesară chiar dacă medicamentele obținute sunt destinate exportului.

(2) Autorizația 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.

Cu toate acestea, această autorizație nu este necesară pentru preparare, dozare, schimbare a ambalajului sau a formei de prezentare, atunci când aceste procese se efectuează numai în scopul livrării cu amănuntul de către farmaciștii în farmacii sau de către persoane autorizate în mod legal în statele membre să desfășoare astfel de activități.

(3) Autorizația menționată la alineatul (1) este necesară, de asemenea, și pentru importurile din țări terțe într-un stat membru; prezentul titlu și articolul 118 se aplică în același mod pentru astfel de importuri ca și pentru fabricație.

▼M4

(4) Statele membre transmit Agenției o copie a autorizației prevăzute la alineatul (1). Agenția înregistrează informațiile respective în baza de date a Comunității prevăzută la articolul 111 alineatul (6).

▼B

*Articolul 41*

Pentru a obține autorizația de fabricație, solicitantul trebuie să îndeplinească cel puțin următoarele condiții:

(a) să specifice medicamentele și formele farmaceutice care urmează să fie fabricate sau importate și, de asemenea, locul unde acestea urmează să fie fabricate și/sau controlate;

(b) să aibă 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 20;

(c) să aibă la dispoziție serviciile cel puțin ale unei persoane calificate, în înțelesul articolului 48.

▼B

Solicitantul furnizează în cerere informații amănunțite în susținerea elementelor de mai sus.

*Articolul 42*

(1) Autoritatea competentă a statului membru eliberează autorizația de fabricație numai după ce se asigură cu privire la exactitatea informațiilor furnizate în conformitate cu articolul 41, printr-o investigație efectuată de agenții acesteia.

(2) Pentru a se asigura de respectarea cerințelor menționate la articolul 41, acordarea autorizației poate fi condiționată de îndeplinirea anumitor obligații impuse fie la acordarea autorizației, fie la o dată ulterioară.

(3) Autorizația este valabilă numai pentru spațiile, medicamentele și formele farmaceutice specificate în cererea respectivă.

*Articolul 43*

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că termenul necesar pentru procedura de acordare a autorizației de fabricație să nu depășească 90 de zile de la data primirii cererii de către autoritatea competentă.

*Articolul 44*

În cazul în care titularul unei autorizații de fabricație solicită o modificare a datelor menționate la articolul 41 primul paragraf literele (a) și (b), termenul necesar pentru procedura aferentă cererii respective nu depășește 30 de zile. În cazuri excepționale, termenul menționat poate fi prelungit la 90 de zile.

*Articolul 45*

Autoritatea competentă a statului membru poate cere solicitantului informații suplimentare cu privire la datele furnizate în conformitate cu articolul 41 și la persoana calificată menționată la articolul 48; în cazul în care autoritatea competentă în cauză își exercită acest drept, aplicarea termenelor stabilite menționate la articolele 43 și 44 se suspendă până la furnizarea datelor suplimentare solicitate.

*Articolul 46*

Titularul unei autorizații de fabricație are cel puțin următoarele obligații:

(a) să aibă la dispoziție serviciile unui personal care să corespundă cerințelor legale existente în statul membru în cauză, atât în ceea ce privește fabricația, cât și controlul;

(b) să elibereze medicamentele autorizate numai în conformitate cu legislația din statele membre în cauză;

(c) să anunțe în prealabil autoritatea competentă cu privire la orice modificări pe care dorește să le facă în legătură cu datele furnizate în conformitate cu articolul 41; autoritatea competentă este informată de îndată în cazul în care persoana calificată menționată la articolul 48 este înlocuită în mod neprevăzut;

(d) să permită agenților autorității competente a statului membru în cauză accesul în orice moment în spațiile sale;

▼B

(e) să dea posibilitatea persoanei calificate menționate la articolul 48 să își desfășoare activitatea, de exemplu punându-i la dispoziție toate mijloacele necesare;

▼M4

(f) să se conformeze principiilor și orientărilor de bună practică de fabricație pentru medicamente și să utilizeze ca materii prime numai substanțe active care au fost fabricate în conformitate cu orientările detaliate referitoare la buna practică de fabricație a materiilor prime.

▼M7

Dispozițiile prezentei litere sunt, de asemenea, aplicabile anumitor excipienți, a căror listă și ale căror condiții specifice de aplicare se stabilesc printr-o directivă adoptată de Comisie. Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, prin completarea acesteia, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 121 alineatul (2a).

▼M4

*Articolul 46a*

(1) În sensul prezentei directive, fabricarea de substanțe active folosite ca materii prime include atât fabricarea totală, cât și parțială sau importul unei substanțe active folosite ca materie primă definită la anexa I partea I punctul 3.2.1.1 litera (b), precum și diversele procedee de divizare, ambalare sau prezentare prealabile incorporării sale într-un medicament, inclusiv reambalarea sau reetichetarea, efectuate de un distribuitor de materii prime.

▼M7

(2) Comisia este împuternicită să adapteze alineatul (1) pentru a ține seama de evoluțiile științifice și tehnice. Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 121 alineatul (2a).

▼B

*Articolul 47*

▼M7

Principiile și ghidurile de bună practică de fabricație pentru medicamentele menționate la articolul 46 litera (f) se adoptă printr-o directivă. Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, prin completarea acesteia, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 121 alineatul (2a).

▼B

Comisia publică orientări detaliate conforme cu aceste principii, a căror revizuire se realizează, dacă este necesar, pentru a ține seama de progresul științific și tehnic.

▼M4

Principiile referitoare la buna practică de fabricație a substanțelor active folosite ca materii prime menționate la articolul 46 litera (f) se adoptă sub formă de orientări detaliate.

Comisia publică, de asemenea, orientări privind forma și conținutul autorizației menționate la articolul 40 alineatul (1), privind rapoartele prevăzute la articolul 111 alineatul (3) și privind forma și conținutul certificatului de bună practică de fabricație prevăzut la articolul 111 alineatul (5).

▼B

*Articolul 48*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că titularul autorizației de fabricație dispune în permanență și în mod continuu de serviciile cel puțin ale unei persoane calificate, în conformitate cu condițiile stabilite la articolul 49, care îndeplinește, în special, îndatoririle specificate la articolul 51.

(2) În cazul în care titularul autorizației îndeplinește personal condițiile stabilite la articolul 49, acesta își poate asuma responsabilitatea menționată la alineatul (1).

*Articolul 49*

(1) Statele membre se asigură că persoana calificată menționată la articolul 48 îndeplinește condițiile ►M4 ———— ◄ de calificare stabilite la alineatele (2) și (3).

(2) 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:

▼M4

— fizică experimentală;

▼B

— chimie generală și anorganică;

— chimie organică;

— chimie analitică;

— chimie farmaceutică, inclusiv analiza medicamentelor;

— biochimie generală și aplicată (medicală);

— fiziologie;

— microbiologie;

— farmacologie;

— tehnologie farmaceutică;

— toxicologie;

— farmacognozie (studiul compoziției și al efectelor substanțelor active naturale de origine vegetală și animală).

▼B

Studiile în aceste discipline ar trebuie să fie structurate în așa fel încât să permită persoanei în cauză să îndeplinească obligațiile specificate la articolul 51.

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.

(3) Persoana calificată trebuie să fi acumulat o experiență practică de cel puțin doi ani în una sau mai multe întreprinderi 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.

Durata experienței practice se poate reduce cu un an în cazul în care durata ciclului universitar este de cel puțin cinci ani, și cu un an și jumătate în cazul în care durata ciclului este de cel puțin șase ani.

*Articolul 50*

(1) O persoană care, din momentul aplicării Directivei 75/319/CEE, desfășoară, într-un stat membru, activitățile persoanei menționate la articolul 48, fără a îndeplini dispozițiile articolului 49, poate continua să desfășoare aceste activități ►M4 în cadrul Comunității ◄.

(2) 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 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 respectiv sarcinile persoanei menționate la articolul 48, cu condiția să fi desfășurat în prealabil, înainte de 21 mai 1985, timp de cel puțin doi ani, în una sau mai multe dintre întreprinderile autorizate pentru fabricație, activitățile următoare: supravegherea producției sau și/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 48.

În cazul în care persoana în cauză a acumulat experiența practică menționată în primul paragraf înainte de 21 mai 1965, este necesar să efectueze încă un an de experiență practică, în conformitate cu condițiile menționate în primul paragraf, și chiar înainte de desfășurarea acestor activități.

*Articolul 51*

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că persoana calificată menționată la articolul 48, fără a se aduce atingere relației acesteia cu titularul autorizației de fabricație, este responsabilă, în contextul procedurilor menționate la articolul 52, pentru următoarele:

(a) în cazul medicamentelor fabricate în statele membre în cauză, să se asigure că fiecare lot 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;

▼M4

(b) în cazul medicamentelor provenind din țări terțe, indiferent dacă medicamentul a fost sau nu fabricat în Comunitate, 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

▼M4

asigurarea calității medicamentelor în conformitate cu cerințele autorizației de introducere pe piață.

▼B

Loturile de medicamente care au fost supuse acestor controale într-un stat membru și sunt însoțite de rapoarte de control semnate de persoana calificată sunt exceptate de la controale în cazul în care sunt comercializate într-un alt stat membru.

(2) Pentru medicamentele importate dintr-o țară terță, în cazul în care au fost încheiate acorduri corespunzătoare între Comunitate și țara exportatoare prin care să se asigure că producătorul de medicamente aplică standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele stabilite de Comunitate 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 trebuie să consemneze într-un registru sau într-un document echivalent prevăzut în acest scop că fiecare lot de fabricație satisface dispozițiile prezentului articol; registrul sau documentul echivalent menționat trebuie actualizat pe măsură ce se îndeplinesc noi operații și trebuie să rămână la dispoziția agenților autorității competente pe perioada specificată de dispozițiile statului membru în cauză, dar, în orice caz, nu mai puțin de cinci ani.

*Articolul 52*

Statele membre se asigură că sarcinile persoanelor calificate menționate la articolul 48 sunt îndeplinite prin mijloace administrative corespunzătoare sau prin supunerea acestor persoane unui cod profesional de conduită.

Statele membre pot prevedea suspendarea temporară a unei astfel de persoane la începerea unor proceduri administrative sau disciplinare împotriva acesteia motivate de neîndeplinirea obligațiilor care îi revin.

*Articolul 53*

Dispozițiile prezentului titlu se aplică, de asemenea, medicamentelor homeopate.

## TITLUL V

## ETICHETARE ȘI PROSPECT

*Articolul 54*

Pe ambalajul exterior al medicamentelor sau, în cazul în care nu există ambalaj exterior, pe ambalajul direct trebuie să figureze informațiile următoare:

▼M4

(a) denumirea medicamentului urmată de concentrație și 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) sau, în cazul în care nu există, denumirea comună;

▼B

(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;

▼B

(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 ►M4 orientări indicații detaliate ◄ publicate în conformitate cu articolul 65. Cu toate acestea, în cazul în care produsul este un produs injectabil, un preparat topic sau un preparat de uz oftalmologic, trebuie declarați toți excipienții;

▼M4

(e) modul de administrare și, după caz, calea de administrare. Se prevede un spațiu pentru indicarea dozei prescrise;

(f) un avertisment special că medicamentul trebuie păstrat astfel încât să nu fie la îndemâna sau în raza vizuală a copiilor;

▼B

(g) o atenționare specială, dacă aceasta este necesară, pentru medicament;

(h) data expirării, în termeni clari (lună/an);

(i) precauții speciale de conservare, după caz;

▼M4

(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;

(k) numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață și, după caz, numele reprezentantului desemnat de titular pentru a-l reprezenta;

▼B

(l) numărul autorizației de introducere pe piață a medicamentului;

(m) numărul lotului de fabricație;

▼M4

(n) în cazul medicamentelor care nu se eliberează pe bază de rețetă, instrucțiuni de folosire.

▼B

*Articolul 55*

(1) Pe ambalajele directe, cu excepția celor prevăzute la alineatele (2) și (3), trebuie să fie înscrise informațiile prevăzute ►M4 la articolul 54 ◄.

(2) Atunci când sunt introduse în ambalaje exterioare în conformitate cu cerințele prevăzute la articolele 54 și 62, pe ambalajele directe sub formă de blistere trebuie să fie înscrise cel puțin următoarele informații:

▼M4

— denumirea medicamentului stabilită la articolul 54 litera (a);

▼B

— numele titularului autorizației de introducere pe piață a produsului;

— data expirării;

— numărul lotului.

(3) Pe ambalajele directe de dimensiuni mici, pe care nu pot fi menționate informațiile prevăzute la articolele 54 și 62, trebuie să fie înscrise cel puțin următoarele informații:

▼M4

— denumirea medicamentului stabilită la articolul 54 litera (a) și, după caz, calea de administrare;

▼B

— modul de administrare;

— data expirării;

— numărul lotului;

— conținutul exprimat în greutate, volum sau unități.

*Articolul 56*

Informațiile prevăzute la articolele 54, 55 și 62 trebuie să fie ușor de citit și de înțeles și rezistente la ștergere.

▼M4

*Articolul 56a*

Denumirea medicamentului, prevăzută la articolul 54 litera (a), trebuie să figureze pe ambalaj și în format Braille. Titularul autorizației de introducere pe piață ia măsuri pentru ca prospectul însoțitor să fie disponibil, la cererea organizațiilor de pacienți, în formate adecvate pentru nevăzători și cei cu vederea afectată parțial.

▼B

*Articolul 57*

Fără a aduce atingere articolului 60, statele membre pot cere utilizarea anumitor forme de etichetare a medicamentului care să permită indicarea:

— prețului medicamentului;

— condițiilor de compensare de către organismele de asigurări sociale;

— regimul juridic al eliberării către pacient, în conformitate cu titlul VI;

— identificarea și autenticitatea.

▼M4

Pentru medicamentele autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, statele membre respectă, la aplicarea prezentului articol, indicațiile detaliate la care se face referire la articolul 65 din prezenta directivă.

▼B

*Articolul 58*

Includerea unui prospect în ambalajul tuturor medicamentelor este obligatorie, cu excepția cazului în care toate informațiile cerute la articolele 59 și 62 figurează direct pe ambalajul exterior sau pe ambalajul direct.

▼M4

*Articolul 59*

(1) Prospectul însoțitor se elaborează în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului; acesta cuprinde, în următoarea ordine:

(a) pentru identificarea medicamentului:

(i) 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

▼M4

substanță activă și în cazul în care denumirea este o denumire inventată;

(ii) categoria farmaco-terapeutică sau tipul de activitate în termeni ușor de înțeles pentru pacient;

(b) indicațiile terapeutice;

(c) o listă de informații necesare înainte de luarea medicamentului:

(i) contraindicații;

(ii) măsuri adecvate de precauție la utilizare;

(iii) forme de interacțiune cu alte medicamente și alte forme de interacțiune (de ex. alcool, tutun, alimente) care pot afecta acțiunea medicamentului;

(iv) avertismente speciale;

(d) instrucțiunile necesare și obișnuite pentru o bună utilizare, în special:

(i) dozajul,

(ii) metoda și, după caz, calea de administrare;

(iii) frecvența de administrare, specificându-se, după caz, momentul în care medicamentul poate sau trebuie să fie administrat;

și, după caz, în funcție de natura produsului:

(iv) durata tratamentului, în cazul în care trebuie să fie limitat;

(v) măsurile de întreprins în caz de supradozaj (de exemplu simptome, proceduri de urgență);

(vi) atitudinea de adoptat în caz că una sau mai multe doze nu au fost luate;

(vii) indicarea, după caz, a riscului unui sindrom de sevraj;

(viii) o recomandare specifică de consultare a medicului sau a farmacistului, după caz, pentru clarificări privind utilizarea produsului;

(e) o descriere a reacțiilor adverse care se pot produce în timpul utilizării normale a medicamentului și, după caz, acțiunile de întreprins în acest caz; pacientului ar trebui să i se ceară în mod expres să comunice medicului sau farmacistului orice reacții adverse care nu sunt menționate în prospect;

(f) o trimitere la data de expirare indicată pe etichetă, însoțită de:

(i) un avertisment împotriva utilizării medicamentului după această dată;

(ii) după caz, măsuri speciale de precauție la păstrare;

(iii) după caz, un avertisment privind anumite semne vizibile de deteriorare;

(iv) compoziția calitativă completă (în substanțe active și excipienți) și compoziția cantitativă în substanțe active, utilizând denumiri comune, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;

(v) forma farmaceutică și conținutul în greutate, volum sau unități de concentrație, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;

(vi) numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață și, după caz, numele reprezentanților săi desemnați în statele membre;

(vii) numele și adresa producătorului;

▼M4

(g) în cazul în care medicamentul este autorizat în conformitate cu articolele 28 – 39 sub denumiri diferite în statele membre în cauză, o listă a denumirilor autorizate în fiecare stat membru;

(h) data la care prospectul însoțitor a fost revizuit ultima dată.

(2) Lista prevăzută la alineatul (1) litera (c) 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);

(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 prevăzuți în indicațiile detaliate publicate în conformitate cu articolul 65.

(3) Prospectul însoțitor reflectă rezultatele consultărilor cu grupurile țintă de pacienți, asigurându-se lizibilitatea, claritatea și ușurința folosirii.

▼B

*Articolul 60*

Statele membre nu pot interzice sau împiedica introducerea pe piață a medicamentelor pe teritoriul lor din motive legate de etichetare sau prospect, dacă acestea sunt conforme cu cerințele prezentului titlu.

*Articolul 61*

▼M4

(1) Una sau mai multe machete ale ambalajului exterior și ale ambalajului direct al medicamentului, împreună cu proiectul prospectului însoțitor, se prezintă autorităților competente în materie de autorizare de introducere pe piață, în cazul în care autorizația de introducere pe piață este cerută. Rezultatele evaluărilor realizate în cooperare cu grupurile țintă de pacienți sunt de asemenea transmise autorității competente.

▼B

(2) Autoritatea competentă refuză autorizația de introducere pe piață în cazul în care etichetarea sau prospectul nu sunt conforme cu dispozițiile prezentului titlu 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 reglementate de prezentul titlu și care nu se referă la rezumatul caracteristicilor produsului sunt prezentate autorităților competente pentru autorizarea introducerii pe piață. 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 în conformitate cu alineatul (3) nu aduce atingere răspunderii juridice generale a producătorului ►M4 și ◄ a titularului autorizației de introducere pe piață.

*Articolul 62*

Ambalajul exterior și prospectul pot include simboluri sau pictograme având drept scop clarificarea anumitor informații menționate la articolul 54 și la articolul 59 alineatul (1), precum și alte informații compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului care sunt utile

▼B

►M4 pentru pacient ◄ cu excluderea oricărui element de natură publicitară.

*Articolul 63*

(1) Informațiile care trebuie conținute în etichetare enumerate la articolele 54, 59 și 62 trebuie să fie redactate în limba sau limbile oficiale ale statului membru pe a cărui piață este introdus produsul.

Primul paragraf nu împiedică inscripționarea acestor informații în mai multe limbi, cu condiția ca în toate limbile utilizate să apară aceleași informații.

▼M4

În cazul anumitor medicamente orfane, ca urmare a unei cereri motivate, informațiile prevăzute la articolul 54 pot să fie furnizate doar într-una din limbile oficiale ale Comunității.

(2) Prospectul însoțitor trebuie redactat și conceput astfel încât să fie clar și inteligibil, permițând utilizatorilor să acționeze în mod corespunzător, după caz cu ajutorul profesioniștilor din domeniul sănătății. Prospectul trebuie să fie ușor lizibil în limba sau limbile oficiale ale statului membru unde medicamentul este introdus pe piață.

Primul paragraf nu împiedică tipărirea prospectului însoțitor în mai multe limbi, cu condiția ca aceleași informații să fie furnizate în toate limbile folosite.

(3) În cazul în care medicamentul nu este destinat să fie livrat direct pacientului, autoritățile competente pot acorda o derogare de la obligația ca anumite informații să apară pe etichetă și în prospect și ca prospectul să fie în limba sau limbile oficiale ale statului membru în care produsul este introdus pe piață.

▼B

*Articolul 64*

În cazul în care nu sunt respectate dispozițiile prezentului titlu, iar o comunicare adresată persoanei în cauză a rămas fără efect, autoritățile competente din statele membre pot suspenda autorizația de introducere pe piață, până când etichetarea și prospectul medicamentului în cauză se conformează cu cerințele prezentului titlu.

▼M4

*Articolul 65*

Comisia, în consultare cu statele membre și părțile în cauză, elaborează și publică indicații detaliate privind în special:

(a) formularea anumitor avertismente speciale pentru anumite categorii de medicamente;

(b) necesarul de informații specifice în cazul medicamentelor pentru care nu este nevoie de rețetă;

(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 acești excipienți trebuie să fie indicați;

(f) dispoziții armonizate pentru aplicarea articolului 57.

▼B

*Articolul 66*

(1) Cutia exterioară și recipientul medicamentelor care conțin radionuclizi trebuie să fie etichetate în conformitate cu reglementările pentru transportul în siguranță al materialelor radioactive stabilite de Agenția Internațională pentru Energia Atomică. De asemenea, etichetarea trebuie să fie conformă cu dispozițiile stabilite la alineatele (2) și (3).

(2) Eticheta de pe ecranul protector trebuie să includă informațiile menționate la articolul 54. De asemenea, eticheta de pe ecranul protector trebuie să explice în detaliu toate codificările utilizate pe flacon și să indice, 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 trebuie să cuprindă următoarele informații:

— denumirea sau codul medicamentului, inclusiv denumirea sau simbolul chimic al radionuclidului;

— numărul de identificare al lotului și data expirării;

— simbolul internațional pentru radioactivitate;

▼M4

— numele și adresa producătorului;

▼B

— cantitatea de radioactivitate în conformitate cu alineatul (2).

*Articolul 67*

Autoritatea competentă se asigură că în ambalajul produselor radiofarmaceutice, al generatorilor de radionuclizi, al truselor de radionuclizi sau al precursorilor radionuclidici este introdus un prospect detaliat cu instrucțiuni. Textul acestui prospect trebuie să fie elaborat în conformitate cu dispozițiile articolului 59. De asemenea, prospectul trebuie să includă 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 acestuia.

*Articolul 68*

Fără a aduce atingere dispozițiilor articolului 69, medicamentele homeopate trebuie să fie etichetate în conformitate cu dispozițiile prezentului titlu și să fie identificate printr-o mențiune pe etichetă a naturii lor homeopate într-o formă clară și lizibilă.

*Articolul 69*

(1) Pe lângă menționarea clară a cuvintelor „medicament homeopat”, eticheta și, după caz, prospectul medicamentelor prevăzute la articolul 14 alineatul (1) prezintă exclusiv următoarele informații:

▼M4

— denumirea științifică a remediului sau remediilor urmată de gradul de diluție, folosindu-se simbolurile farmacopeii folosite în conformitate cu articolul 1 alineatul (5); în cazul în care medicamentul homeopatic este compus din două sau mai multe remedii, denumirile științifice ale remediilor de pe etichetă pot fi completate cu o denumire inventată;

▼B

— numele și adresa titularului înregistrării și, după caz, ale producătorului;

▼B

— modul de administrare și, după caz, calea de administrare;

— data expirării, în termeni clari (lună, an);

— forma farmaceutică;

— conținutul formei de prezentare pentru vânzare;

— precauții speciale de conservare, după caz;

— o atenționare specială, în cazul în care este necesară pentru medicament;

— numărul lotului de fabricație;

— numărul de înregistrare;

— „medicament homeopat fără indicații terapeutice aprobate”;

▼M4

— un avertisment prin care utilizatorul este sfătuit să consulte un doctor în cazul în care simptomele persistă.

▼B

(2) Fără a aduce atingere alineatului (1), statele membre pot cere utilizarea anumitor forme de etichetare pentru a indica:

— prețul medicamentului;

— condițiile de compensare de către organismele de asigurări sociale.

## TITLUL VI

## CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR

*Articolul 70*

(1) La acordarea unei autorizații de introducere pe piață, autoritățile competente specifică clasificarea medicamentului în:

— medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală;

— medicament care se eliberează fără prescripție medicală.

În acest scop se aplică criteriile prevăzute la articolul 71 alineatul (1).

(2) Autoritățile competente pot stabili subcategorii pentru medicamentele care se eliberează numai cu prescripție medicală. În acest caz, acestea fac trimitere la următoarea clasificare:

▼M4

(a) medicamentele pe bază de rețetă pentru livrare repetabilă sau nerepetabilă;

▼B

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

▼M4

(c) medicamente pe bază de rețetă cu regim restricționat, rezervate pentru utilizarea în anumite domenii specializate.

▼B

*Articolul 71*

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

— este probabil să prezinte un pericol direct sau indirect, chiar în cazul utilizării corecte, atunci când sunt utilizate fără supraveghere medicală sau

▼B

— sunt utilizate incorect în mod frecvent și pe scară largă și, în consecință, pot prezenta un pericol direct sau indirect pentru sănătatea oamenilor sau

— conțin substanțe sau preparate ale acestora, a căror activitate și/sau ale căror reacții adverse necesită investigații suplimentare sau

— sunt prescrise în mod normal de un medic pentru a fi administrate parenteral.

(2) 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:

— medicamentul conține, într-o cantitate care nu este exceptată, o substanță clasificată ca substanță narcotică sau psihotropă în înțelesul convențiilor internaționale în vigoare, cum ar fi convențiile Organizației Națiunilor Unite din 1961 și 1971 sau

— în cazul în care este utilizat incorect, medicamentul poate prezenta un risc considerabil de abuz medicamentos, să conducă la dependență sau să fie utilizat abuziv în scopuri ilegale sau

— medicamentul conține o substanță care, din cauza noutății sau a proprietăților sale, ar putea fi considerată ca aparținând grupului vizat la a doua liniuță, ca măsură de precauție.

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

— 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;

— 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 sau

— 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.

(4) O autoritate competentă poate deroga de la aplicarea alineatelor (1), (2) și (3) ținând seama de:

(a) doza unică maximă, doza zilnică maximă, dozajul, forma farmaceutică, anumite tipuri de ambalare și/sau

(b) alte condiții de utilizare specificate.

(5) În cazul în care o autoritate competentă nu clasifică medicamente în subcategoriile prevăzute la articolul 70 alineatul (2), aceasta trebuie să ia, cu toate acestea, în considerare criteriile prevăzute la alineatele (2) și (3) din prezentul articol atunci când stabilește dacă un medicament se încadrează în categoria medicamentelor care se eliberează numai pe bază de prescripție medicală.

*Articolul 72*

Medicamentele care se eliberează fără prescripție medicală sunt cele care nu se încadrează la criteriile enumerate la articolul 71.

*Articolul 73*

Autoritățile competente întocmesc o listă a medicamentelor care se eliberează, pe teritoriul lor, pe bază de prescripție medicală, specificând,

▼B

după caz, categoria în care sunt clasificate. Autoritățile competente actualizează anual această listă.

▼M4

*Articolul 74*

În cazul în care se aduc la cunoștința autorităților competente elemente noi, acestea examinează și, după caz, modifică clasificarea unui medicament, aplicând criteriile enunțate la articolul 71.

*Articolul 74a*

În cazul în care modificarea clasificării unui medicament a fost autorizată pe bază de teste preclinice 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 clasificării aceleiași substanțe timp de un an de la data autorizării modificării inițiale.

▼B

*Articolul 75*

În fiecare an, statele membre comunică Comisiei și celorlalte state membre modificările aduse listei menționate la articolul 73.

## TITLUL VII

## DISTRIBUȚIA ANGRO A MEDICAMENTELOR

*Articolul 76*

►M4 (1) ◄ Fără a aduce atingere articolului 6, 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 comunitar.

▼M4

(2) În ceea ce privește activitățile de distribuție cu ridicata și de depozitare, medicamentele intră sub incidența unei autorizații de introducere pe piață acordate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 sau de autoritățile competente ale unui stat membru în conformitate cu prezenta directivă.

(3) Orice distribuitor care nu este titularul autorizației de introducere pe piață și care importă un medicament dintr-un alt stat membru notifică intenția sa de a importa titularului autorizației de introducere pe piață și autorității competente din statul membru în care produsul va fi importat. În cazul produselor pentru care nu s-a acordat autorizație în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, notificarea către autoritatea competentă nu aduce atingere altor proceduri prevăzute de legislația acelui stat membru.

▼B

*Articolul 77*

(1) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că distribuția angro de medicamente este condiționată de deținerea unei autorizații de a desfășura activitatea de distribuitor angro de medicamente care să precizeze locul pentru care este valabilă.

(2) În cazul în care persoanele autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populație pot, în conformitate cu dreptul intern, să

▼B

desfășoare și activități de distribuție angro, aceste persoane trebuie să facă obiectul autorizării prevăzute la alineatul (1).

(3) Deținerea unei autorizații de fabricație include autorizarea de a distribui angro medicamentele la care face referire această autorizație. Deținerea unei autorizații de a desfășura activitatea de distribuție angro de medicamente nu îl exceptează pe titular de la obligația de a deține o autorizație de fabricație și de a se conforma condițiilor stabilite în acest sens, chiar și atunci când activitatea de fabricație sau cea de import este secundară.

(4) La cererea Comisiei sau a oricărui stat membru, statele membre furnizează toate informațiile corespunzătoare privind autorizațiile individuale pe care le-au acordat în conformitate cu alineatul (1).

(5) Verificările persoanelor autorizate să desfășoare activitatea de distribuție angro de medicamente și inspectarea locațiilor acestora se efectuează sub responsabilitatea statului membru care a acordat autorizația.

(6) Statul membru care a acordat autorizația menționată la alineatul (1) suspendă sau revocă această autorizație atunci când nu mai sunt îndeplinite condițiile de autorizare. Statul membru informează de îndată celelalte state membre și Comisia cu privire la aceasta.

(7) În cazul în care un stat membru consideră că o persoană care deține o autorizație acordată de alt stat membru în condițiile alineatului (1) nu îndeplinește sau nu mai îndeplinește condițiile de autorizare, acesta informează de îndată Comisia și celălalt stat membru implicat. Acesta din urmă ia măsurile necesare și informează Comisia și primul stat membru cu privire la deciziile luate și motivele acestor decizii.

*Articolul 78*

Statele membre se asigură că timpul necesar pentru desfășurarea procedurii de examinare a cererii de autorizație de distribuție nu depășește 90 de zile de la data la care autoritatea competentă din statul membru în cauză primește cererea.

Autoritatea competentă îi poate cere solicitantului, în cazul în care este necesar, să furnizeze toate informațiile necesare privind condițiile de autorizare. În cazul în care autoritatea își exercită această opțiune, perioada prevăzută la primul paragraf este suspendată până la furnizarea datelor suplimentare necesare.

*Articolul 79*

Pentru a obține autorizația de distribuție, solicitanții trebuie să îndeplinească următoarele cerințe minime:

(a) trebuie să dispună de spații, instalații și echipamente adecvate și corespunzătoare, pentru a se asigura conservarea și distribuția corespunzătoare a medicamentelor;

(b) trebuie să aibă personal, în special o persoană calificată desemnată ca responsabilă, care să îndeplinească condițiile prevăzute de legislația statului membru în cauză;

(c) trebuie să se angajeze să îndeplinească obligațiile care le revin în conformitate cu articolul 80.

*Articolul 80*

Titularii autorizației de distribuție trebuie să îndeplinească următoarele cerințe minime:

▼B

(a) trebuie să permită accesul în orice moment la spațiile, instalațiile și echipamentele prevăzute la articolul 79 litera (a) persoanelor responsabile cu inspectarea acestora;

(b) trebuie să își procure medicamente numai de la persoane care dețin, la rândul lor, autorizația de distribuție sau care sunt exceptate de la obținerea acestei autorizații în conformitate cu articolul 77 alineatul (3);

(c) trebuie să furnizeze medicamente numai persoanelor care dețin, la rândul lor, autorizație de distribuție sau care sunt autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populație în statul membru în cauză;

(d) trebuie să aibă un plan de urgență care să asigure o punere în aplicare eficientă a oricărei retrageri de pe piață ordonate de autoritățile competente sau desfășurate în colaborare cu producătorul sau titularul autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul în cauză;

(e) trebuie să țină o evidență sub forma facturilor de vânzare/cumpărare sau în format electronic, ori în orice altă formă, înregistrând pentru orice tranzacție de intrare sau ieșire a medicamentelor cel puțin următoarele informații:

— data;

▼M4

— denumirea medicamentului;

▼B

— cantitatea primită sau furnizată;

— numele și adresa furnizorului sau a destinatarului, după caz;

(f) trebuie să păstreze evidența prevăzută la litera (e) la dispoziția autorităților competente, în scopul inspecțiilor, pe o perioadă de cinci ani;

(g) trebuie să respecte principiile și orientările privind bunele practici de distribuție a medicamentelor, astfel cum sunt prevăzute la articolul 84.

▼M4

*Articolul 81*

Cu privire la furnizarea de medicamente farmaciștilor și persoanelor autorizate sau care au dreptul să livreze medicamente publicului, statele membre nu impun titularului unei autorizații de distribuție acordate de un alt stat membru nici o obligație, în special obligații de serviciu public, mai strictă decât cele impuse persoanelor pe care ele însele le-au autorizat să exercite activități echivalente.

Titularul autorizației de introducere pe piață a unui medicament și distribuitorii respectivului medicament introdus efectiv pe piață într-un stat membru asigură, în limita responsabilităților lor, aprovizionarea corespunzătoare și continuă cu acest medicament a farmaciilor și a persoanelor autorizate să livreze medicamente astfel încât nevoile pacienților din statul membru respectiv să fie satisfăcute.

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.

▼B

*Articolul 82*

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 un document care să indice:

— data;

▼M4

— denumirea și forma farmaceutică a medicamentului;

▼B

— cantitatea furnizată;

— numele și adresa furnizorului și ale expeditorului.

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 83*

Dispozițiile prezentului titlu nu împiedică aplicarea unor condiții mai restrictive stabilite de statele membre pentru distribuția angro pe teritoriul lor de:

— substanțe narcotice sau psihotrope;

— medicamente pe bază de sânge;

— medicamente imunologice;

— produse radiofarmaceutice.

▼M4

*Articolul 84*

Comisia publică orientări privind buna practică de distribuție. În acest scop, ea consultă Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman și Comitetul farmaceutic, instituite prin Decizia 75/320/CEE a Consiliului ([1]).

*Articolul 85*

Prezentul titlu se aplică medicamentelor homeopatice.

▼B

TITLUL VIII

**PUBLICITATEA**

*Articolul 86*

(1) În sensul prezentului titlu, „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:

— publicitatea pentru medicamente destinată publicului larg;

— publicitatea pentru medicamente destinată persoanelor calificate să le prescrie sau să le elibereze;

([1]) JO L 147, 9.6.1975, p. 23.

▼B

— vizite ale reprezentanților de vânzare medicali la persoanele calificate să prescrie medicamente;

— distribuirea de mostre;

— 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;

— sponsorizarea reuniunilor promoționale la care iau parte persoane calificate să prescrie sau să elibereze medicamente;

— sponsorizarea manifestărilor științifice la care participă persoane calificate să prescrie sau să elibereze medicamente, în special decontarea cheltuielilor de călătorie și de cazare ocazionate de acestea.

(2) Dispozițiile prezentului titlu nu reglementează următoarele:

— etichetarea și prospectele însoțitoare, care fac obiectul dispozițiilor titlului V;

— corespondența, eventual însoțită de materiale de natură nepublicitară, necesară pentru a răspunde la o întrebare specifică privind un anumit medicament;

— anunțurile cu caracter informativ și materialele documentare 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;

▼M4

— informații referitoare la sănătatea umană sau boli umane, cu condiția să nu existe nici o referire, nici măcar indirectă, la medicamente.

▼B

*Articolul 87*

(1) Statele membre interzic orice publicitate pentru un medicament pentru care nu a fost acordată o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu dreptul comunitar.

(2) Toate elementele care compun publicitatea unui medicament trebuie să fie conforme cu informațiile enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului.

(3) Publicitatea pentru un medicament trebuie:

— să încurajeze utilizarea rațională a medicamentului, prin prezentarea obiectivă a acestuia și fără a-i exagera calitățile terapeutice;

— să nu inducă în eroare.

▼M4

*Articolul 88*

(1) Statele membre interzic publicitatea destinată publicului larg având ca obiect medicamente care:

(a) sunt disponibile numai pe baza unei prescripții medicale, în conformitate cu dispozițiile titlului VI;

(b) conțin substanțe definite drept psihotrope sau narcotice de convențiile internaționale, precum convențiile Organizației Națiunilor Unite din 1961 și 1971.

(2) Pot face obiectul publicității destinate publicului larg acele medicamente care prin compoziția și obiectivul lor sunt destinate și concepute a fi utilizate fără intervenția unui medic în ceea ce privește

▼M4

diagnosticul, prescrierea sau urmărirea tratamentului, la nevoie cu recomandarea farmacistului.

(3) Statele membre pot interzice pe teritoriul lor publicitatea destinată publicului larg privind medicamentele al căror cost poate fi rambursat.

(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.

(5) Interdicția prevăzută la alineatul (1) se aplică fără să aducă atingere articolului 14 din Directiva 89/552/CEE.

(6) Statele membre interzic distribuția directă de medicamente către public de către societățile din domeniu în scopuri promoționale.

## TITLUL VIIIa

## INFORMARE ȘI PUBLICITATE

*Articolul 88a*

În termen de trei ani de la intrarea în vigoare a Directivei 2004/726/CE, Comisia prezintă Parlamentului European și Consiliului, după consultarea organizațiilor de pacienți și de consumatori, a organizațiilor de medici și de farmaciști, a statelor membre și a altor părți interesate, un raport privind practicile actuale în domeniul comunicării de informații – în special pe Internet – și privind riscurile și avantajele acestora pentru pacienți.

După analizarea acestor date, Comisia formulează, după caz, propuneri privind o strategie de informare care să asigure o informare de calitate, obiectivă, fiabilă și nepublicitară cu privire la medicamente și la alte tratamente și abordează problema răspunderii sursei de informare.

▼B

*Articolul 89*

(1) Fără a aduce atingere articolului 88, orice publicitate pentru un medicament destinată publicului larg trebuie:

(a) să fie concepută astfel încât să reiasă clar caracterul publicitar al mesajului și produsul să fie identificat în mod clar ca medicament;

(b) să includă cel puțin următoarele informații:

▼M4

— denumirea medicamentului, precum și denumirea comună, în cazul în care medicamentul conține o singură substanță activă;

▼B

— informațiile necesare pentru utilizarea corectă a medicamentului;

— o invitație explicită și lizibilă de a citi cu atenție instrucțiunile din prospect sau de pe ambalajul exterior, după caz.

▼M4

(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 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.

▼B

*Articolul 90*

Publicitatea pentru un medicament destinată publicului larg nu trebuie să conțină nici un material care:

(a) să dea impresia că o consultație medicală sau o intervenție chirurgicală nu sunt necesare, în special prin oferirea unor sugestii de diagnostic sau de tratament prin corespondență;

(b) să sugereze că efectele administrării medicamentului sunt garantate, nu sunt însoțite de reacții adverse sau sunt mai bune ori echivalente cu cele ale altui tratament sau medicament;

(c) să sugereze că starea de sănătate a utilizatorului poate fi îmbunătățită prin administrarea medicamentului;

(d) să sugerez că starea de sănătate a utilizatorului ar putea fi afectată în cazul în care nu se administrează medicamentul; această interdicție nu se aplică campaniilor de vaccinare menționate la articolul 88 alineatul (4);

(e) să fie destinat în exclusivitate sau în principal copiilor;

(f) să facă 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) să sugereze că medicamentul este un produs alimentar, un produs cosmetic sau un alt bun de larg consum;

(h) să sugereze că siguranța sau eficacitatea medicamentului se datorează faptului că este natural;

(i) ar putea, printr-o descriere sau o reprezentare detaliată a unei anamneze, să conducă la un autodiagnostic eronat;

(j) să facă afirmații privind vindecarea, în termeni necorespunzători, alarmanți sau înșelători;

(k) să utilizeze, 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.

▼M4

———————

▼B

*Articolul 91*

(1) Orice formă de publicitate pentru un medicament destinată persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze astfel de produse trebuie să includă:

— informații esențiale compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului;

— clasificarea medicamentului din punctul de vedere al modului de eliberare.

Statele membre pot, de asemenea, 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.

▼M4

(2) Statele membre pot decide că publicitatea cu privire la un medicament destinată persoanelor care au competența să prescrie sau să furnizeze astfel de produse poate include, fără să aducă atingere dispozițiilor alineatului (1), numai denumirea medicamentului sau denumirea

▼M4

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.

▼B

*Articolul 92*

(1) Orice documentație referitoare la un medicament care este prezentată în cadrul unei promovări a produsului respectiv destinată persoanelor calificate să îl prescrie sau să îl elibereze trebuie să includă cel puțin informațiile enumerate la articolul 91 alineatul (1) și să precizeze data la care documentația a fost redactată sau revizuită ultima oară.

(2) Toate informațiile cuprinse în documentația menționată la alineatul (1) trebuie să fie exacte, actualizate, verificabile și suficient de complete pentru a permite destinatarului să își formeze propria părere cu privire al 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), trebuie să fie reproduse cu fidelitate și cu indicarea exactă a sursei.

*Articolul 93*

(1) Reprezentanții de vânzări medicali trebuie să fie pregătiți în mod adecvat de către societatea care îi angajează și trebuie să dețină suficiente cunoștințe științifice pentru a putea oferi informații precise și cât mai complete cu privire la medicamentele pe care le promovează.

(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 o permite, informații privind prețul și condițiile de compensare menționate la articolul 91 alineatul (1).

(3) Reprezentanții de vânzări medicali prezintă serviciului științific menționat la articolul 98 alineatul (1) orice 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 94*

(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.

▼M4

(2) Ospitalitatea oferită la manifestările de promovare a medicamentelor este întotdeauna limitată strict la obiectivul principal și nu trebuie extinsă la alte persoane în afara profesioniștilor din domeniul sănătății.

▼B

(3) Persoanele calificate să prescrie sau să elibereze medicamente nu trebuie să solicite sau să accepte 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 alineatele (1), (2) și (3).

▼M4

*Articolul 95*

Dispozițiile articolului 94 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; ea nu trebuie extinsă la alte persoane în afara profesioniștilor din domeniul sănătății.

▼B

*Articolul 96*

(1) Pot fi distribuite, în mod excepțional, mostre gratuite numai persoanelor calificate să le prescrie și în următoarele condiții:

(a) numărul de mostre distribuite anual pentru fiecare medicament și pentru fiecare persoană abilitată să le elibereze pe bază de prescripție să fie limitat;

(b) orice distribuire de mostre să se efectueze ca răspuns la o cerere scrisă, semnată și datată, din partea persoanei abilitată să elibereze prescripții medicale;

(c) cei care distribuie mostre să mențină un sistem adecvat de control și responsabilitate;

▼M4

(d) fiecare eșantion nu depășește cea mai mică formă de prezentare de pe piață;

▼B

(e) fiecare mostră să aibă inscripționată mențiunea „mostră medicală gratuită – nu este destinată vânzării” sau cu alte cuvinte care să aibă același înțeles;

(f) fiecare mostră să fie însoțită de o copie a rezumatului caracteristicilor produsului;

(g) nu pot fi furnizate mostre de medicamente care conțin substanțe psihotrope sau narcotice în înțelesul convențiilor internaționale, cum ar fi convențiile Organizației Națiunilor Unite din 1961 și 1971.

(2) Statele membre pot, de asemenea, să introducă restricții suplimentare privind distribuția de mostre de anumite medicamente.

*Articolul 97*

(1) Statele membre se asigură că există metode adecvate și eficiente de monitorizare a publicității pentru medicamente. Aceste metode, care se pot stabili pe baza unui sistem de control prealabil, trebuie să includă 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 titlu, pot intenta acțiuni în justiție împotriva acestor forme de publicitate sau le pot aduce la cunoștința unei autorități administrative competente să decidă cu privire la astfel de sesizări sau să inițieze proceduri legale corespunzătoare.

(2) În conformitate cu dispozițiile legale menționate la alineatul (1), statele membre conferă instanțelor judecătorești sau autorităților administrative 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:

— să ordone încetarea publicității înșelătoare sau să declanșeze procedurile legale necesare pentru a obține un ordin de încetare a unei astfel de publicități sau

▼B

— în cazul în care publicitatea înșelătoare nu a fost încă publicată, dar publicarea este iminentă, să ordone interzicerea acesteia sau să declanșeze procedurile legale necesare pentru a obține un ordin de interdicție a acestei publicări,

chiar fără o dovadă a unei pierderi sau prejudiciu efective sau a intenției sau a neglijenței din partea autorului publicității.

(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 ordonată printr-o decizie definitivă, statele membre pot conferi instanțelor judecătorești sau autorităților administrative competențe care să le permită:

— să solicite publicarea integrală sau parțială a deciziei respective într-o formă pe care o consideră adecvată;

— să ceară în plus publicarea unei declarații de rectificare.

(5) Dispozițiile alineatelor (1)-(4) 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).

*Articolul 98*

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață stabilește, în cadrul întreprinderii sale, un serviciu științific însărcinat cu informațiile privind medicamentele pe care le introduce pe piață.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață:

— păstrează la dispoziția autorităților 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, împreună cu o declarație care să indice persoanele cărora le sunt destinate, metoda de difuzare și data primei difuzări;

— se asigură că publicitatea pentru medicamente realizată de către întreprinderea sa este conformă cu cerințele prezentului titlu;

— verifică dacă reprezentanții de vânzări medicali angajați de întreprinderea sa au fost pregătiți adecvat și dacă își îndeplinesc obligațiile care le sunt impuse de dispozițiile articolului 93 alineatele (2) și (3);

— furnizează autorităților sau organismelor responsabile de monitorizarea publicității pentru medicamente toate informațiile și asistența de care au nevoie pentru buna desfășurare a sarcinilor lor;

— se asigură de respectarea imediată și integrală a deciziilor luate de autoritățile sau organismele responsabile de monitorizarea publicității pentru medicamente.

▼M4

(3) Statele membre nu interzic activitățile de co-promovare a medicamentului de către titularul autorizației de introducere pe piață și una sau mai multe societăți desemnate de acesta.

▼B

*Articolul 99*

Statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că sunt aplicate dispozițiile prezentului titlu și stabilesc în special ce sancțiuni se impun în cazul în care sunt încălcate dispozițiile adoptate în executarea titlului.

▼M4

*Articolul 100*

Publicitatea având ca obiect medicamentele homeopatice prevăzute la articolul 14 alineatul (1) este guvernată de dispozițiile prezentului titlu, cu excepția articolului 87 alineatul (1).

Cu toate acestea, numai informațiile specificate la articolul 69 alineatul (1) pot fi folosite pentru publicitatea acestor medicamente.

▼B

TITLUL IX

**FARMACOVIGILENȚĂ**

*Articolul 101*

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a îi încuraja pe medici și pe alți profesioniști din sectorul sănătății să raporteze autorităților competente reacțiile adverse suspectate la medicamente.

▼M4

Statele membre pot impune cerințe specifice medicilor și altor profesioniști din domeniul sănătății în ceea ce privește comunicarea tuturor prezumatelor reacții adverse grave sau neașteptate.

*Articolul 102*

Pentru a asigura adoptarea unor decizii de reglementare adecvate și armonizate privind medicamentele autorizate în Comunitate, având în vedere informațiile obținute în legătură cu reacțiile adverse ale medicamentelor în condiții normale de utilizare, statele membre instituie un sistem de farmacovigilență. Acest sistem este utilizat pentru a culege informații utile pentru supravegherea medicamentelor, în special a reacțiilor adverse provocate la om, și pentru a evalua aceste informații din punct de vedere științific.

Statele membre iau măsuri pentru ca informațiile corespunzătoare culese cu ajutorul acestui sistem să fie comunicate celorlalte state membre și Agenției. Informațiile sunt înregistrate în baza de date prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 726/2004 articolul 57 alineatul (1) al doilea paragraf litera (l) și sunt accesibile în permanență tuturor statelor membre și publicului, fără întârziere.

Acest sistem ia, de asemenea, în considerare toate informațiile disponibile cu privire la folosirea greșită sau abuzul de medicamente care pot influența evaluarea riscurilor și beneficiilor lor.

*Articolul 102a*

Gestionarea fondurilor destinate activităților legate de farmacovigilență, de funcționarea rețelelor de comunicații și de supravegherea pieței se află permanent sub controlul autorităților competente, pentru a le garanta independența.

▼B

*Articolul 103*

Titularul autorizației de introducere pe piață trebuie să aibă în permanență și continuu la dispoziția sa o persoană cu o calificare corespunzătoare, responsabilă de activitatea de farmacovigilență.

▼M4

Această persoană calificată este rezidentă în Comunitate și are următoarele îndatoriri:

▼B

(a) instituirea și menținerea unui sistem care să asigure că informațiile privind toate reacțiile adverse suspectate care sunt raportate personalului întreprinderii și reprezentanților medicali sunt colectate și comparate, pentru a fi accesibile în cel puțin un loc de pe teritoriul Comunității;

(b) pregătirea, pentru autoritățile competente, a rapoartelor menționate la articolul 104, într-o formă care poate fi stabilită de aceste autorități, în conformitate cu orientările menționate la articolul 106 alineatul (1);

(c) asigurarea că orice cerere din partea autorităților competente pentru furnizarea de informații suplimentare necesare pentru evaluarea beneficiilor și a riscurilor pe care le prezintă un medicament este satisfăcută integral și cu promptitudine, inclusiv furnizarea de informații privind volumul de vânzări sau de prescrieri ale medicamentului în cauză;

(d) furnizarea, către autoritățile competente, a oricăror altor informații relevante pentru evaluarea beneficiilor și a riscurilor pe care le prezintă un medicament, inclusiv informații corespunzătoare privind studiile de siguranță postautorizare.

▼M4

*Articolul 104*

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață are obligația de a ține o evidență detaliată a tuturor reacțiilor adverse prezumate a fi apărut în Comunitate sau într-o țară terță.

În afara unor situații excepționale, aceste reacții sunt comunicate sub forma unui raport în format electronic, în conformitate cu orientările prevăzute la articolul 106 alineatul (1).

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață are obligația de a înregistra toate prezumatele reacțiile adverse grave care îi sunt aduse la cunoștință de un profesionist din domeniul sănătății și să le comunice de îndată autorității competente a statului membru pe al cărui teritoriu s-a petrecut incidentul și în cel mult 15 zile de la primirea informațiilor.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață are obligația de a înregistra toate prezumatele reacții adverse grave care îndeplinesc criteriile de notificare în conformitate cu orientările prevăzute la articolul 106 alineatul (1), de care poate avea cunoștință în mod rezonabil, și de a le comunica prompt autorității competente a statului membru pe al cărui teritoriu s-a petrecut incidentul și în cel mult 15 zile de la primirea informațiilor.

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață ia măsuri pentru ca toate prezumatele reacții adverse grave și neașteptate, precum și orice transmitere prezumată a unui agent infecțios prin intermediul unui medicament care se produce pe teritoriul unei țări terțe să fie comunicate prompt în conformitate cu orientările prevăzute la articolul 106 alineatul (1), astfel încât Agenția și autoritățile competente ale statelor membre în care medicamentul este autorizat să fie informate despre ele și în cel mult 15 zile de la primirea informațiilor.

▼M4

(5) Prin derogare de la alineatele (2), (3) şi (4), în cazul medicamentelor care intră sub incidenţa Directivei 87/22/CEE sau care au beneficiat de procedurile prevăzute la articolele 28 şi 29 din prezenta directivă sau care au făcut obiectul procedurilor prevăzute la articolele 32, 33 şi 34 din prezenta directivă, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă se asigură că toate prezumatele reacţii adverse grave survenite în Comunitate sunt comunicate astfel încât să fie accesibile statului membru de referinţă sau oricărei autorităţi competente care acţionează în calitate de stat membru de referinţă. Statul membru de referinţă îşi asumă responsabilitatea de a analiza şi urmări aceste reacţii adverse.

(6) În cazul în care nu au fost impuse alte cerinţe drept condiţie de acordare a autorizaţiei de introducere pe piaţă sau ulterior, în conformitate cu orientările prevăzute la articolul 106 alineatul (1), notificările tuturor reacţiilor adverse se prezintă autorităţilor competente sub forma unui raport periodic actualizat referitor la siguranţă, de îndată la cerere sau cel puţin la fiecare şase luni de la autorizare şi până la introducerea pe piaţă. Rapoarte periodice actualizate referitoare la siguranţă se prezintă, de asemenea, de îndată la cerere sau cel puţin la fiecare şase luni în decursul primilor doi ani de la introducerea pe piaţă şi o dată pe an în următorii doi ani. După aceea, rapoartele se prezintă la intervale de trei ani sau imediat, la cerere.

Rapoartele periodice actualizate referitoare la siguranţă includ o evaluare ştiinţifică a raportului beneficii/riscuri al medicamentului.

▼M7

(7) Comisia poate modifica alineatul (6), luând în considerare experienţa dobândită ca urmare a aplicării acestuia. Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesenţiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menţionată la articolul 121 alineatul (2a).

▼M4

(8) În urma acordării unei autorizaţii de introducere pe piaţă, titularul acesteia poate cere modificarea perioadelor prevăzute la alineatul (6) în conformitate cu procedura prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 1084/2003 al Comisiei ([1]).

(9) Titularul unei autorizaţii de introducere pe piaţă nu poate comunica publicului larg informaţiile ţinând de farmacovigilenţă referitoare la medicamentul autorizat, fără notificarea prealabilă sau simultană a autorităţii competente.

În orice caz, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă ia măsuri ca aceste informaţii să fie prezentate obiectiv, fără să inducă în eroare.

Statele membre adoptă măsurile necesare pentru ca titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă care nu se achită de aceste obligaţii să facă obiectul unor sancţiuni eficiente, proporţionale şi cu efect de descurajare.

*Articolul 105*

(1) Agenţia, în colaborare cu statele membre şi Comisia, instituie o reţea informatică pentru a favoriza schimbul de informaţii legate de farmacovigilenţă privind medicamentele introducere pe piaţă în Comunitate pentru a permite autorităţilor competente să dispună de informaţii în acelaşi timp.

(2) Cu ajutorul reţelei prevăzute la alineatul (1), statele membre iau măsuri pentru ca rapoartele cu privire la prezumatele reacţii adverse grave survenite pe teritoriul lor să fie puse prompt la dispoziţia Agenţiei şi a celorlalte state membre şi cel mult în decurs de 15 zile de la notificarea lor.

([1]) JO L 159, 27.6.2003, p. 1.

▼M4

(3) Statele membre iau măsuri pentru ca rapoartele referitoare la prezumatele reacții adverse grave survenite pe teritoriul lor să fie puse prompt la dispoziția titularului autorizației de introducere pe piață, și cel mult în decurs de 15 zile de la notificarea lor.

*Articolul 106*

(1) Pentru a favoriza schimbul de informații legate de farmacovigilență în Comunitate, Comisia, după consultarea Agenției, a statelor membre și a părților interesate, elaborează orientările cu privire la colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor privind reacțiile adverse, inclusiv cerințele tehnice pentru schimbul electronic de informații legate de farmacovigilență în conformitate cu modalitățile adoptate pe plan internațional, și publică o trimitere la o terminologie medicală acceptată pe plan internațional.

În conformitate cu orientările, titularii autorizațiilor de introducere pe piață folosesc terminologia medicală acceptată pe plan internațional pentru transmiterea rapoartelor referitoare la reacțiile adverse.

Aceste orientările se publică în volumul 9 al Regulamentului medicamentelor în Comunitatea Europeană și țin seama de lucrările de armonizare internațională efectuate în domeniul farmacovigilenței.

(2) Pentru interpretarea definițiilor menționate la articolul 1 punctele (11) – (16) și a principiilor enunțate în prezentul titlu, titularul autorizației de introducere pe piață și autoritățile competente urmăresc orientările prevăzute la alineatul (1).

*Articolul 107*

(1) În cazul în care, în urma evaluării datelor de farmacovigilență, un stat membru consideră că o autorizație de introducere pe piață ar trebui să fie suspendată, revocată sau modificată în conformitate cu orientările prevăzute la articolul 106 alineatul (1), acesta informează de îndată Agenția, celelalte state membre și titularul autorizației de introducere pe piață.

(2) În cazul în care este necesară o acțiune urgentă pentru protejarea sănătății publice, statul membru în cauză poate suspenda autorizația de introducere pe piață a unui medicament, cu condiția ca Agenția, Comisia și celelalte state membre să fie informate în următoarea zi lucrătoare.

În cazul în care Agenția este informată în conformitate cu alineatul (1) în cazurile de suspendare și revocare sau în conformitate cu primul paragraf din prezentul alineat, comitetul emite un aviz într-un termen care se va stabili în funcție de urgența subiectului. În cazul modificărilor, comitetul, la cererea unui stat membru, poate emite un aviz.

În baza acestui aviz, Comisia le poate cere tuturor statelor membre în care se introduce pe piață produsul să ia de îndată măsuri temporare.

▼M7

Decizia asupra măsurilor finale privind produsul se adoptă în conformitate cu procedura de gestionare menționată la articolul 121 alineatul (3).

*Articolul 108*

Comisia adoptă orice modificări care pot fi necesare în vederea actualizării dispozițiilor articolelor 101-107, pentru a lua în considerare evoluțiile științifice și tehnice. Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 121 alineatul (2a).

▼B

## TITLUL X

## DISPOZIȚII SPECIALE PRIVIND MEDICAMENTELE PE BAZĂ DE SÂNGE UMAN ȘI PLASMĂ UMANĂ

▼M1

*Articolul 109*

În ceea ce privește recoltarea și testarea sângelui uman și a plasmei umane, se aplică Directiva 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27 ianuarie 2003 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru recoltarea, controlul, prelucrarea, stocarea și distribuirea sângelui uman și a componentelor sanguine și de modificare a Directivei 2001/83/CE ([1]).

▼B

*Articolul 110*

Statele membre iau măsurile necesare pentru a promova autosuficiența sângelui uman sau a plasmei umane în Comunitate. În acest sens, statele membre încurajează donațiile voluntare neplătite de sânge și plasmă și iau măsurile necesare pentru a dezvolta producția și utilizarea produselor pe bază de sânge uman sau plasmă umană provenind din donații voluntare neplătite. Statele membre notifică Comisia cu privire la aceste măsuri.

## TITLUL XI

## SUPRAVEGHERE ȘI SANCȚIUNI

*Articolul 111*

▼M4

(1) Autoritatea competentă a statului membru în cauză se asigură că cerințele legale privind medicamentele sunt respectate, efectuând inspecții repetate și, după caz, inspecții neanunțate și, după caz, solicitând unui laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau unui laborator desemnat în acest scop să efectueze teste pe eșantioane.

Autoritatea competentă poate de asemenea efectua inspecții neanunțate la sediile fabricanților de substanțe active utilizate ca materii prime sau la sediile titularilor de autorizații de introducere pe piață ori de câte ori consideră că există motive să suspecteze o încălcare a principiilor și orientările de bună practică de fabricație prevăzute la articolul 47. Aceste inspecții pot fi de asemenea realizate la cererea unui stat membru, a Comisiei sau a Agenției.

Pentru a verifica dacă datele depuse în vederea obținerii unui certificat de conformitate respectă monografiile din farmacopeea europeană, organismul de standardizare pentru nomenclatoare și norme de calitate, în înțelesul Convenției referitoare la elaborarea unei farmacopei europene ([2]) (Direcția europeană pentru calitatea produselor medicamentoase) poate solicita Comisiei sau Agenției să ceară o astfel de inspecție în cazul în care materia primă în cauză face obiectul monografiei unei farmacopei europene.

Autoritatea competentă a statului membru în cauză poate efectua inspecții la un producător de materii prime la cererea expresă a producătorului însuși.

([1]) JO L 33, 8.2.2003, p. 30.
([2]) JO L 158, 25.6.1994, p. 19.

▼M4

Aceste inspecții sunt efectuate de funcționari ai autorității competente care sunt împuterniciți:

(a) să inspecteze sediile comerciale sau de fabricație ale producătorilor de medicamente sau de substanțe active folosite ca materii prime, precum și laboratoarele folosite de titularul autorizației de fabricație pentru a efectua controale în temeiul articolului 20;

(b) să preleveze eșantioane, inclusiv în vederea efectuării de analize independente de către un laborator oficial pentru controlul produselor medicamentoase sau un laborator desemnat în acest scop de un stat membru;

(c) să examineze toate documentele având legătură cu obiectul inspecției, sub rezerva dispozițiilor în vigoare în statele membre la 21 mai 1975, de limitare a acestor împuterniciri în privința descrierii metodei de fabricație;

(d) să inspecteze sediile, arhivele și documentele titularilor de autorizații de introducere pe piață sau orice întreprinderi angajate de titularul autorizației de introducere pe piață pentru desfășurarea activităților prevăzute la titlul IX, în special articolele 103 și 104.

▼B

(2) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că procesele de fabricație utilizate în producția medicamentelor imunologice sunt validate în mod adecvat și asigură conformitatea continuă a loturilor.

▼M4

(3) Funcționarii reprezentând autoritatea competentă întocmesc un raport după fiecare dintre inspecțiile menționate la alineatul (1) privind respectarea de către producător a principiilor și orientările referitoare la buna practică de fabricație prevăzute la articolul 47 sau, după caz, a cerințelor prevăzute la articolele 101-108. Producătorul sau titularul autorizației de introducere pe piață care a făcut obiectul inspecției este informat cu privire la conținutul acestor rapoarte.

(4) Fără să aducă atingere eventualelor acorduri încheiate între Comunitate și țări terțe, un stat membru, Comisia sau Agenția poate cere unui producător stabilit într-o țară terță să se supună inspecției prevăzute la alineatul (1).

(5) În termen de 90 de zile de la inspecția prevăzută la alineatul (1), producătorului i se eliberează un certificat de bună practică de fabricație, în cazul în care rezultatul inspecției arată că producătorul respectă principiile și orientările de bună practică de fabricație prevăzute de legislația comunitară.

În cazul în care inspecțiile sunt efectuate în cadrul procedurii de certificare pentru monografiile farmacopeii europene, se eliberează un certificat.

(6) Statele membre înregistrează certificatele de bună practică de fabricație pe care le transmit într-o bază de date comunitară, gestionată de Agenție în numele Comunității.

(7) În cazul în care rezultatul inspecției prevăzute la alineatul (1) arată că producătorul nu respectă principiile și orientările de bună practică de fabricație prevăzute de legislația comunitară, informațiile sunt înregistrate în baza de date comunitară menționată la alineatul (6).

▼B

*Articolul 112*

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,

▼B

precum și dovada controalelor efectuate în stadii intermediare ale procesului de fabricație, în conformitate cu metodele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) litera (h).

*Articolul 113*

În scopul punerii în aplicare a articolului 112, statele membre pot cere producătorilor de medicamente imunologice să prezinte unei autorități competente copii ale tuturor rapoartelor de control semnate de persoana calificată în conformitate cu articolul 51.

*Articolul 114*

(1) În cazul în care consideră că este necesar în interesul sănătății publice, un stat membru poate cere titularului autorizației de introducere pe piață:

— de vaccinuri vii;

— de medicamente imunologice utilizate în imunizarea primară a copiilor mici sau a altor grupe de risc;

— de medicamente imunologice utilizate în programele de imunizare care țin de sănătatea publică;

— de medicamente imunologice noi sau medicamente 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,

înainte de introducerea lor pe piață, să prezinte mostre din fiecare lot de fabricație de produs în vrac și/sau din fiecare medicament pentru a fi examinate ►M4 de un laborator oficial pentru controlul produselor medicamentoase sau de un laborator desemnat în acest scop de un stat membru ◄, cu excepția cazului în care, pentru un lot fabricat în alt stat membru, autoritatea competentă din statul membru respectiv a examinat anterior lotul în cauză și a declarat că este în conformitate cu specificațiile aprobate. Statele membre se asigură că orice astfel de examinare se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea mostrelor.

(2) În cazul în care, în interesul sănătății publice, legile unui stat membru prevăd astfel, autoritățile competente pot cere 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 produs în vrac și/sau medicament pentru a fi testate ►M4 de un laborator oficial pentru controlul produselor medicamentoase 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 dintr-un alt stat membru au examinat anterior lotul în cauză și au declarat că este în conformitate cu specificațiile aprobate. Statele membre se asigură că orice astfel de examinare se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea mostrelor.

*Articolul 115*

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că procesele de fabricație și purificare utilizate la prepararea medicamentelor pe bază de sânge uman sau plasmă umană sunt validate corespunzător, permit asigurarea continuă a conformității loturilor și garantează, în măsura în care stadiul tehnologic o permite, absența unei contaminări virale specifice. În acest scop, producătorii notifică autoritățile competente cu privire la metoda utilizată pentru a reduce sau a elimina virusurile patogene susceptibile să fie transmise de medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană. Autoritatea

▼B

competentă poate prezenta mostre din lotul de fabricație de medicament în vrac și/sau 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 19, fie după acordarea unei autorizații de introducere pe piață.

▼M4

*Articolul 116*

Autoritățile competente suspendă, revocă, retrag sau modifică o autorizație de introducere pe piață în cazul în care se consideră că medicamentul este nociv în condiții normale de utilizare sau că nu are efect terapeutic sau că raportul beneficii/riscuri nu este favorabil în condiții normale de utilizare sau că medicamentul nu are compoziția calitativă și cantitativă declarată. Efectul terapeutic lipsește atunci când se consideră că medicamentul nu permite obținerea de rezultate terapeutice.

Autorizația se suspendă, se revocă, se retrage sau se modifică, de asemenea, în cazul în care informațiile prezentate în sprijinul cererii, după cum se prevede la articolul 8 sau la articolele 10, 10a, 10b, 10c și 11, sunt incorecte sau nu au fost modificate în conformitate cu articolul 23 sau în cazul în care controalele prevăzute la articolul 112 nu au fost efectuate.

▼B

*Articolul 117*

▼M4

(1) Fără să aducă atingere măsurilor prevăzute la articolul 116, statele membre iau toate măsurile necesare pentru ca livrarea medicamentului să fie interzisă și pentru ca acesta să fie retras de pe piață, în cazul în care se consideră că:

(a) medicamentul este nociv în condiții normale de utilizare; sau

(b) efectul terapeutic al medicamentului lipsește; sau

(c) raportul beneficii/riscuri nu este favorabil în condițiile de folosire autorizate; sau

(d) medicamentul nu are compoziția calitativă și cantitativă declarată; sau

(e) controalele cu privire la medicament și/sau la ingrediente și controalele din faza intermediară a procesului de fabricație nu au fost efectuate sau în cazul în care altă cerință sau obligație legată de acordarea autorizației de fabricație nu a fost respectată.

▼B

(2) Autoritatea competentă poate aplica interdicția de a elibera medicamentul sau retragerea sa de pe piață doar în cazul acelor loturi de fabricație care fac obiectul disputei.

*Articolul 118*

(1) Autoritatea competentă suspendă sau revocă autorizația de introducere pe piață pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele în cazul în care oricare dintre cerințele prevăzute la articolul 41 nu mai este îndeplinită.

(2) În plus față de măsurile prevăzute la articolul 117, autoritatea competentă poate suspenda fabricația sau importul de medicamente provenind din țări terțe ori să suspende sau să revoce autorizația de fabricație pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele, în cazul în care nu sunt respectate articolele 42, 46, 51 și 112.

▼M4

*Articolul 119*

Dispozițiile prezentului titlu se aplică medicamentelor homeopatice.

▼B

TITLUL XII

**COMITETUL PERMANENT**

▼M7

*Articolul 120*

Comisia adoptă orice modificări care se dovedesc necesare în vederea adaptării anexei I, pentru a lua în considerare evoluțiile științifice și tehnice. Măsurile respective, destinate să modifice elemente neesențiale ale prezentei directive, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control menționată la articolul 121 alineatul (2a).

▼M4

*Articolul 121*

(1) Comisia este sprijinită de Comitetul permanent pentru produse medicamentoase de uz uman, denumit în continuare „Comitet permanent”, în sarcina sa de adaptare la progresul tehnic a directivelor privind eliminarea barierelor tehnice din calea comerțului în sectorul medicamentelor.

(2) În cazul în care se face trimitere la prezentul paragraf, se aplică Decizia 1999/468/CE articolele 5 și 7, cu respectarea dispozițiilor articolului 8.

Perioada prevăzută de Decizia 1999/468/CE articolul 5 alineatul (6) se stabilește la trei luni.

▼M7

(2a) Atunci când se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolul 5a alineatele (1)-(4) și articolul 7 din Decizia 1999/468/CE, având în vedere dispozițiile articolului 8 din respectiva decizie.

▼M4

(3) În cazul în care se face trimitere la prezentul paragraf, se aplică Decizia 1999/468/CE articolele 4 și 7, cu respectarea dispozițiilor articolului 8.

Perioada prevăzută de Decizia 1999/468/CE articolul 4 alineatul (3) se stabilește la o lună.

▼M7

(4) Regulamentul de procedură al Comitetului permanent este făcut public.

▼B

TITLUL XIII

**DISPOZIȚII GENERALE**

▼M4

*Articolul 122*

(1) Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că autoritățile competente în cauză își comunică reciproc informațiile necesare pentru a garanta respectarea cerințelor privind autorizațiile prevăzute la articolele 40 și 77, certificatele prevăzute la articolul 111 alineatul (5) sau autorizațiile de introducere pe piață.

(2) La cerere motivată, statele membre comunică de îndată autorităților competente dintr-un alt stat membru rapoartele prevăzute la articolul 111 alineatul (3).

▼M4

(3) Concluziile la care se ajunge în conformitate cu articolul 111 alineatul (1) sunt valabile pe întreg teritoriul Comunității.

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 111 alineatul (1), el informează de îndată Comisia și Agenția. Agenția informează statele membre în cauză.

Atunci când Comisia este informată cu privire la aceste divergențe, ea poate, după consultarea statelor membre în cauză, să ceară inspectorului care a efectuat inspecția inițială să efectueze o nouă inspecție; inspectorul poate fi însoțit de alți doi inspectori din state membre care nu sunt părți în dispută.

▼B

*Articolul 123*

(1) Fiecare stat membru ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că deciziile de autorizare a introducerii pe piață, de refuzare sau revocare a unei autorizații de introducere pe piață, de anulare a unei decizii de refuzare sau 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 de îndată la cunoștința agenției.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață este obligat să notifice de îndată statele membre în cauză cu privire la orice acțiune luată de acesta pentru a suspenda introducerea pe piață a unui medicament sau pentru a retrage un medicament de pe piață, împreună cu motivele acestei acțiuni în cazul în care aceasta din urmă se referă la eficacitatea medicamentului sau la protecția sănătății publice. Statele membre se asigură că aceste informații sunt aduse în atenția agenției.

(3) 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 de îndată la cunoștința Organizației Mondiale a Sănătății, iar o copie a acestor informații este transmisă agenției.

(4) Comisia publică anual o listă a medicamentelor care sunt interzise în Comunitate.

*Articolul 124*

Statele membre își comunică reciproc toate informațiile necesare pentru a garanta calitatea și siguranța medicamentelor homeopate fabricate și comercializate în Comunitate, în special informațiile menționate la articolele 122 și 123.

*Articolul 125*

Fiecare decizie care este menționată de prezenta directivă și este luată de autoritatea competentă dintr-un stat membru prezintă în detaliu motivele pe care se întemeiază.

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.

▼M4

Deciziile de acordare sau revocare a unei autorizații de introducere pe piață se pun la dispoziția publicului.

▼B

*Articolul 126*

O autorizație de introducere pe piață a unui medicament nu se poate refuza, suspenda sau revoca decât în temeiul motivelor stabilite în prezenta directivă.

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 articolele 117 și 118.

▼M4

*Articolul 126a*

(1) În absența unei autorizații de introducere pe piață sau a unei cereri în instanță pentru un medicament autorizat într-un alt stat membru în conformitate cu prezenta directivă, un stat membru poate, din rațiuni justificate de sănătate publică, să autorizeze introducerea pe piață a acestui medicament.

(2) În cazul în care un stat membru recurge la această posibilitate, el adoptă măsurile necesare pentru a asigura respectarea cerințelor prezentei directive, în special cele prevăzute la titlurile V, VI, VIII, IX și XI.

(3) Înaintea acordării unei astfel de autorizații, statul membru:

(a) aduce la cunoștința titularului autorizației de introducere pe piață, în statul membru în care medicamentul respectiv este autorizat, propunerea de acordare a unei autorizații, în conformitate cu prezentul articol, pentru respectivul produs; și

(b) cere autorității competente din acel stat să-i furnizeze o copie a raportului de evaluare prevăzut la articolul 21 alineatul (4) și a autorizației de introducere pe piață valabilă pentru medicamentul menționat.

(4) Comisia stabilește un registru de medicamente autorizate în conformitate cu alineatul (1), care este accesibil 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 corporativă și adresa permanentă a titularului autorizației. Comisia modifică registrul de medicamentelor în consecință și ia măsuri ca acest registru să poată fi consultat pe pagina sa de Internet.

(5) Cel târziu la 30 aprilie 2008, Comisia prezintă un raport Parlamentului European și Consiliului privind aplicarea acestei dispoziții în vederea propunerii amendamentelor necesare.

*Articolul 126b*

Pentru a garanta independența și transparența, statele membre se asigură ca personalul autorității competente cu atribuții în domeniul acordării autorizațiilor, raportorii și experții cu sarcini legate de autorizarea și controlul medicamentelor să nu aibă interese financiare sau de altă natură în industria farmaceutică care ar putea să le afecteze imparțialitatea. Aceste persoane depun în fiecare an o declarație cu privire la interesele lor financiare.

De asemenea, statele membre se asigură că autoritatea competentă pune la dispoziția publicului regulamentul său de procedură și pe cel al comitetelor, ordinea de zi a ședințelor și procesele verbale ale acestora, însoțite de deciziile luate, detalii despre voturi și explicații asupra voturilor, inclusiv opiniile minoritare.

▼B

*Articolul 127*

(1) La cererea producătorului, a exportatorului sau a autorităților dintr-o țară terță importatoare, statele membre certifică că un producător de medicamente deține autorizația de fabricație. La emiterea acestor certificate, statele membre respectă următoarele condiții:

(a) au în vedere dispozițiile 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 în conformitate cu articolul 21.

(2) În cazul în care producătorul nu deține o autorizație de introducere pe piață, acesta oferă autorităților responsabile cu întocmirea certificatului menționat la alineatul (1) o declarație în care explică de ce nu este disponibilă această autorizație de introducere pe piață.

▼M4

*Articolul 127a*

Atunci când un medicament urmează să fie autorizat în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și Comitetul științific, în avizul său, face trimitere la condițiile sau restricțiile recomandate pentru o utilizare sigură și eficientă a medicamentului, prevăzute la articolul 9 alineatul (4) litera (c) din regulamentul menționat, se adoptă o decizie de punere în aplicare a acestor condiții sau restricții, adresată statelor membre în conformitate cu procedura prevăzută la articolele 33 și 34 din prezenta directivă.

*Articolul 127b*

Statele membre se asigură că există sisteme corespunzătoare de colectare a medicamentelor nefolosite sau expirate.

▼B

TITLUL XIV

**DISPOZIȚII FINALE**

*Articolul 128*

Directivele 65/65/CEE, 75/318/CEE, 75/319/CEE, 89/342/CEE, 89/343/CEE, 89/381/CEE, 92/25/CEE, 92/26/CEE, 92/27/CEE, 92/28/CEE și 92/73/CEE, modificate de directivele menționate în anexa II partea A, se abrogă, fără a se aduce atingere obligațiilor statelor membre privind termenele de punere în aplicare stabilite în anexa II partea B.

Trimiterile la directivele abrogate se interpretează ca trimiteri la prezenta directivă și se citesc în conformitate cu tabelul de corespondență din anexa III.

*Articolul 129*

Prezenta directivă intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Comunităților Europene*.

*Articolul 130*

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

▼M2

*ANEXA I*

**STANDARDE ȘI PROTOCOALE ANALITICE, FARMACOTOXICOLOGICE ȘI CLINICE CU PRIVIRE LA TESTAREA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE**

*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. Formularul pentru cerere . . . . .
1.3. Sumarul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor . . . . .
1.3.1. Sumarul caracteristicilor produsului . . . . .
1.3.2. Etichetarea și prospectul . . . . .
1.3.3. Machete și mostre . . . . .
1.3.4. Sumare ale caracteristicilor produsului aprobate anterior în statele membre . . . . .
1.4. Informații cu privire la specialiști . . . . .
1.5. Cerințe specifice pentru diferite tipuri de cereri . . . . .
1.6. Evaluarea riscurilor pentru mediu . . . . .

2. Modulul 2: Sumare . . . . .
2.1. Cuprins global . . . . .
2.2. Introducere . . . . .
2.3. Sumar global de calitate . . . . .
2.4. Sumar detaliat nonclinic . . . . .
2.5. Sumar detaliat clinic . . . . .
2.6. Sumar nonclinic . . . . .
2.7. Sumar clinic . . . . .

3. Modulul 3: Informații chimice, farmaceutice și biologice pentru produsele medicamentoase care conțin substanțe chimice și/sau biologice active . . . . .
3.1. Format și prezentare . . . . .
3.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale . . . . .
3.2.1. Substanța(ele) activă(e) . . . . .
3.2.1.1. Informații generale și informații referitoare la materialele de bază și materiile prime . . . . .
3.2.1.2. Procesul de fabricare a(le) substanței(lor) active . . . . .
3.2.1.3. Caracterizarea substanței(elor) 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 pentru substanța activă . . . . .
3.2.1.7. Stabilitatea substanței(lor) active . . . . .

3.2.2. Produsul medicamentos finit . . . . .
3.2.2.1. Descrierea și compoziția produsului medicamentos finit . . . . .
3.2.2.2. Dezvoltarea farmaceutică . . . . .
3.2.2.3. Procesul de fabricație a produsului medicamentos finit . . . . .
3.2.2.4. Controlul excipienților . . . . .
3.2.2.5. Controlul produsului medicamentos finit . . . . .
3.2.2.6. Standarde sau materiale de referință . . . . .
3.2.2.7. Recipientul și închiderea pentru produsul medicamentos finit . . . . .
3.2.2.8. Stabilitatea produsului medicamentos finit . . . . .

4. Modulul 4: Rapoartele nonclinice . . . . .
4.1. Format și prezentare . . . . .
4.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale . . . . .
4.2.1. Farmacologie . . . . .

▼M2


4.2.2. Farmacocinetică . . . .
4.2.3. Toxicologie . . . .

5. Modulul 5: Rapoartele 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. Rapoartele experienței după introducerea pe piață . . . .
5.2.7. Foile de observație clinică și listele individuale de pacienți . . . .

Partea II: Dosarele pentru autorizația de introducere pe piață și cerințele specifice . . . .

1. Utilizarea medicală bine stabilită . . . .
2. Produsele medicamentoase în esență similare . . . .
3. Datele suplimentare necesare în situații specifice . . . .
4. Produsele medicamentoase biologice similare . . . .
5. Produsele medicamentoase cu combinație fixă . . . .
6. Documentația pentru cererile în situații excepționale . . . .
7. Cererile mixte pentru autorizația de introducere pe piață . . . .

Partea III: Produse medicamentoase speciale . . . .

1. Produse medicamentoase biologice . . . .
1.1. Produse medicamentoase pe bază de plasmă umană . . . .
1.2. Vaccinuri . . . .

2. Produse farmaceutice radioactive și precursori . . . .
2.1. Produse farmaceutice radioactive . . . .
2.2. Precursori farmaceutici radioactivi pentru marcare cu izotopi radioactivi . . . .

3. Produse medicamentoase homeopate . . . .
4. Produse medicamentoase pe bază de plante . . . .
5. Produse medicamentoase orfane . . . .

Partea IV: Produse medicamentoase de terapie avansată . . . .

1. Produse medicamentoase de terapie genică (umane și xenogene) . . . .
1.1. Diversitatea produselor medicamentoase de terapie genică . . . .
1.2. Cerințe specifice cu privire la modulul 3 . . . .

2. Produse medicamentoase de terapie celulară somatică (umane și xenogene) . . . .
3. Cerințe specifice pentru produsele medicamentoase de terapie genică și celulară somatică (umane și xenogene) cu privire la modulele 4 și 5 . . . .
3.1. Modulul 4 . . . .
3.2. Modulul 5 . . . .
3.2.1. Farmacologie umană și studii de eficacitate . . . .
3.2.2. Siguranță . . . .

4. Declarație specifică privind produsele medicamentoase de xenotransplant . . . .

▼M2

**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 produselor medicamentoase din Comunitatea Europeană, volumul 2 B, aviz pentru solicitanți, produse medicamentoase de uz uman, prezentarea și conținutul dosarului, documentația tehnică comună (DTC).

2. Informațiile și documentele se prezintă în cinci module: modulul 1 furnizează datele administrative specifice comunitare; modulul 2 furnizează sumare de calitate, non-clinice și clinice; modulul 3 furnizează informații chimice, farmaceutice și biologice, modulul 4 furnizează rapoarte non-clinice, 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 documentației tehnice comune comunitare 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 farmaceutice radioactive, derivatelor din plasmă, vaccinurilor, produselor medicamentoase pe bază de 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, securitatea și eficacitatea produselor medicamentoase de uz uman adoptate de Comitetul pentru produse medicamentoase brevetate (CPMB) și publicate de Agenția europeană pentru evaluarea produselor medicamentoase (AEEM) și celelalte indicații comunitare farmaceutice publicate de Comisie în diferitele volume ale Normelor de reglementare a produselor medicamentoase din 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 bună practică de fabricație (BPF) pentru produsele medicamentoase de uz uman ([2]) și cu principiile și indicațiile de BPF, publicate de Comisie în Normele de reglementare a produselor medicamentoase din Comunitatea Europeană, volumul 4.

7. În cerere se includ toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicamentos 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 produsul medicamentos în cauză și/sau la probele finalizate privind indicațiile terapeutice care nu sunt cuprinse în cerere.

8. Toate probele 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 cu privire la punerea în aplicare a bunei practici clinice în realizarea probelor clinice privind produsele medicamentoase de uz uman ([3]). Pentru a fi luate în considerare la evaluarea unei cereri, probele clinice realizate în afara Comunității Europene, care se referă la produse medicamentoase destinate utilizării în Comunitatea Europeană, trebuie concepute, aplicate și raportate în conformitate cu buna practică clinică și principiile etice,

([1]) Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman.
([2]) JO L 193, 17.7.1991, p. 30.
([3]) JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

▼M2

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 (toxico-farmacologice) non-clinice se realizează în conformitate cu dispozițiile referitoare la buna practică 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 ([1]) și de Directiva 88/320/CEE a Consiliului privind inspecția și verificarea bunei practici de laborator (BPL) ([2]).

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 ([3]) și (CE) nr. 1085/2003 ([4]) ale Comisiei sau, după caz, în conformitate cu dispozițiile naționale și cerințele cuprinse în volumul 9 al *Normelor de reglementare a produselor medicamentoase din Comunitatea Europeană* publicate de Comisie.

Prezenta anexă cuprinde patru părți diferite:

— partea I descrie formatul cererii, sumarul 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 biologice similare, circumstanțele excepționale și cererile mixte (o parte bibliografie și o parte studii proprii);

— partea III abordează „cerințele referitoare la cererile speciale” pentru produsele medicamentoase biologice (dosarul permanent pentru plasmă; dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil), produsele farmaceutice radioactive, homeopate, pe bază de plante și pentru produsele medicamentoase orfane;

— partea IV abordează „produsele medicamentoase pentru terapia avansată” și privește cerințele specifice pentru produsele medicamentoase de terapie genică (utilizând sistemul autolog sau alogen uman sau sistemul xenogen) și produsele medicamentoase de terapie celulară, atât de origine umană cât și de origine animală, și produsele medicamentoase 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. **Formularul pentru cerere**

Produsul medicamentos 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.

([1]) JO L 15, 17.1.1987, p. 29.
([2]) JO L 145, 11.6.1988, p. 35.
([3]) JO L 159, 27.6.2003, p. 1.
([4]) JO L 159, 27.6.2003, p. 24.

▼M2

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 sumarelor 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 produsul medicamentos care face obiectul cererii, baza juridică a cererii, titularul și producătorul(ii) propuși pentru autorizația de introducere pe piață, informații privind statutul produsului medicamentos orfan, avizele științifice și programul de dezvoltare pediatrică.

1.3. **Sumarul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor**

1.3.1. *Sumarul caracteristicilor produsului*

Solicitantul propune un sumar 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 produselor medicamentoase de uz uman (articolul 63) și prospectul însoțitor (articolul 59).

1.3.3. *Machete și mostrele*

Solicitantul prezintă mostre și/sau machete ale ambalajului imediat și exterior, ale etichetelor și prospectelor însoțitoare pentru produsul medicamentos în cauză.

1.3.4. *Sumare ale caracteristicilor produsului aprobate deja în statele membre*

La datele administrative ale formularului pentru cerere se anexează copii ale tuturor sumarelor 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 produsului medicamentos și a investigațiilor realizate pe animale și pe oameni și să prezinte toate datele relevante pentru evaluare.

Aceste cerințe se îndeplinesc prin furnizarea unui sumar global, a unui sumar detaliat non-clinic (date din studiile realizate pe animale) și a unui sumar 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.

▼M2

1.6. **Evaluarea riscurilor pentru mediu**

După caz, cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață includ un sumar detaliat de evaluare a posibilelor riscuri pe care le prezintă pentru mediu utilizarea și/sau eliminarea produsului medicamentos și conțin propuneri pentru dispoziții cu privire la o etichetare corespunzătoare. Se discută riscul pe care îl prezintă pentru mediu diseminarea produselor medicamentoase care conțin OMG (organisme modificate genetic) în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului ([1]).

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 sumarul 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: SUMARE

Acest modul urmărește să rezume datele chimice, farmaceutice și biologice, datele non-clinice și datele clinice prezentate în modulele 3, 4 și 5 ale dosarului pentru autorizația de introducere pe piață și să furnizeze rapoartele/sumarele detaliate descrise la articolul 12 din prezenta directivă.

Se aduc în discuție și se analizează punctele critice. Se prezintă sumare 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), modulul 4 (documentația non-clinică) și 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. Sumarele detaliate și sumarele 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.

([1]) JO L 106, 17.4.2001, p. 1.

▼M2

2.2. **Introducere**

Se furnizează informații cu privire la clasa farmacologică, modul de acțiune și utilizarea clinică propusă a produsului medicamentos pentru care se solicită autorizația de introducere pe piață.

2.3. **Sumar global de calitate**

Într-un sumar 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. **Sumar detaliat nonclinic**

Este necesară o evaluare integrată și critică a evaluării produsului medicamentos la animale/*in vitro*. Se includ analiza și justificarea strategiei de testare și a abaterilor de la indicațiile relevante.

Cu excepția produselor medicamentoase 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 non-clinice și produsul care urmează să se introducă pe piață.

Pentru produsele medicamentoase biologice, se evaluează comparabilitatea dintre materialul utilizat în studiile non-clinice, studiile clinice și produsul medicamentos destinat introducerii pe piață.

Orice excipient nou face obiectul unei evaluări de securitate specifice.

Se definesc caracteristicile produsului medicamentos, demonstrate de studiile non-clinice, și se analizează implicațiile rezultatelor pentru securitatea produsului medicamentos pentru utilizarea clinică destinată oamenilor.

2.5. **Sumar detaliat clinic**

Sumarul detaliat clinic are ca obiectiv furnizarea unei analize critice a datelor clinice incluse în sumarul clinic și modulul 5. Se prezintă procedura experimentării clinice a produsului medicamentos, 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 securitate justifică doza propusă și indicațiile țintă, precum și o evaluare a modului în care sumarul caracteristicilor produsului și celelalte abordări vor optimiza utilitatea și vor gestiona riscurile.

Se explică aspectele legate de eficacitate sau securitate întâlnite pe parcursul experimentării și problemele nerezolvate.

2.6. **Sumar nonclinic**

Rezultatele studiilor de farmacologie, farmacocinetică și toxicologie realizate pe animale/*in vitro* se furnizează sub formă de sumare faptice scrise și tabelare, care se prezintă în ordinea următoare:

— Introducere

— Sumar scris de farmacologie

— Sumar tabelar de farmacologie

— Sumar scris de farmacocinetică

— Sumar tabelar de farmacocinetică

— Sumar scris de toxicologie

— Sumar tabelar de toxicologie

▼M2

2.7. **Sumar clinic**

Se prezintă un sumar faptic detaliat al informațiilor clinice cu privire la produsul medicamentos incluse în modulul 5. Acesta include rezultatele tuturor studiilor de biofarmaceutică, ale studiilor de farmacologie clinică și ale studiilor de eficacitate și securitate. Pentru fiecare studiu este necesar un sumar.

Informațiile clinice în sumar se prezintă în ordinea următoare:

— Sumarul studiilor de biofarmaceutică și al metodelor analitice asociate

— Sumarul studiilor de farmacologie clinică

— Sumarul studiilor de eficacitate clinică

— Sumarul studiilor de securitate clinică

— Sumare ale diferitelor studii

3. MODULUL 3: INFORMAȚII CHIMICE, FARMACEUTICE ȘI BIOLOGICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN SUBSTANȚE CHIMICE ȘI/SAU BIOLOGICE ACTIVE

3.1. **Formatul și prezentarea**

Planul general al modulului 3 este după cum urmează:

— Cuprins

— Corpul de date

— *Substanța activă*

Informații generale

— Nomenclatura

— Structura

— Proprietățile generale

Fabricația

— Producătorul(ii)

— Descrierea procesului de fabricație și a controalelor procesului

— Controlul materialelor

— Controalele etapelor critice și intermediare

— Validarea și/sau evaluarea procesului

— Dezvoltarea procesului de fabricație

Caracterizarea

— Elucidarea structurii și a altor caracteristici

— Impurități

Controlul substanței active

— Specificația

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Justificarea specificației

Normele sau materialele de referință

Sistemul de închidere a recipientului

Stabilitatea

— Sumarul și concluziile privind stabilitatea

— Protocolul de stabilitate după autorizare și angajament cu privire la stabilitate

▼M2

— Datele referitoare la stabilitate

— *Produsul medicamentos finit*

Descrierea și compoziția produsului medicamentos

Dezvoltarea farmaceutică

— Componentele produsului medicamentos

— Substanța activă

— Excipienții

— Produsul medicamentos

— Dezvoltarea rețetei de fabricație

— Excesele admisibile

— Proprietățile fizico-chimice și biologice

— Dezvoltarea procesului de fabricație

— Sistemul de închidere a recipientului

— Atributele microbiologice

— Compatibilitatea

Fabricația

— 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

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Justificarea specificațiilor

— Excipienții de origine umană sau animală

— Excipienții noi

Controlul produsului medicamentos finit

— Specificație/Specificații

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Caracterizarea impurităților

— Justificarea specificației/specificațiilor

Norme sau materiale de referință

Sistemul de închidere a recipientului

Stabilitatea

— Sumarul și concluziile privind stabilitatea

— Protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate

— Datele referitoare la stabilitate

— *Apendice*

▼M2

— Instalații și utilaje (doar pentru produsele medicamentoase biologice)

— Evaluarea securității agenților accidentali

— Excipienții

— *Informații comunitare suplimentare*

— Programul de validare a procedeului de fabricație a produsului medicamentos

— Dispozitivul medical

— Certificatul(ele) de conformitate

— Produsele medicamentoase care conțin sau utilizează în procesul de fabricație materiale de origine animală și/sau umană (procedură EST)

— Bibliografie

3.2. **Cuprins: principiile și cerințele 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 produsului medicamentos finit.

2. Se furnizează două grupuri principale de informații, referitoare la substanța(le) activă(e), respectiv la produsul medicamentos 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 rețeta de fabricație a produsului medicamentos finit.

4. Toate procedurile și metodele utilizate pentru fabricarea și controlul substanței active și ale produsului medicamentos 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 care răspund de farmacopeea în cauză. Titularul autorizației de introducere pe piață prezintă autorităților 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

▼M2

descrişi nici în Farmacopeea Europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, este acceptabilă respectarea monografia unei ţări terţe. În asemenea cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoţită de validarea metodelor analitice cuprinse în monografie şi, după caz, de o traducere.

7. În cazul în care substanţa activă şi/sau materialele de bază şi materiile prime sau excipientul (excipienţii) 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 Direcţia europeană pentru calitatea produselor medicamentoase, trebuie prezentat în secţiunea corespunzătoare din acest modul. Se consideră că aceste certificate de conformitate a monografiei din Farmacopeea Europeană înlocuiesc datele relevante din secţiunile corespunzătoare descrise în acest modul. Producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricaţie nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Direcţia europeană pentru calitatea produselor medicamentoase.

8. Pentru o substanţă activă bine definită, producătorul substanţei active sau solicitantul poate transmite

(i) descrierea detaliată a metodei de fabricaţie,

(ii) controlul calităţii pe parcursul procesului de fabricaţie şi

(iii) validarea procesului

într-un document separat adresat direct autorităţilor competente de către producătorul substanţei active sub forma unui dosar permanent al substanţei active.

Cu toate acestea, în acest caz, producătorul pune la dispoziţia solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-şi asuma responsabilitatea pentru produsul medicamentos în cauză. Producătorul confirmă solicitantului, în scris, asigurarea unor loturi constante şi faptul că procesul de fabricaţie sau specificaţiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele şi informaţiile care vin în sprijinul cererii pentru o astfel de modificare trebuie prezentate autorităţilor competente; de asemenea, aceste documente şi informaţii se furnizează solicitantului, în cazul în care ele privesc partea deschisă a dosarului permanent al substanţei active.

9. Măsuri specifice referitoare la prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme bovine (materiale provenind de la rumegătoare): în fiecare etapă, solicitantul trebuie să demonstreze conformitatea materialelor utilizate cu nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenţilor encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase şi actualizările acestuia, publicate de către Comisie în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*. Demonstrarea conformităţii cu nota pentru Îndreptar menţionată mai sus se poate face fie, de preferinţă, printr-un certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană care a fost acordat de către Direcţia europeană pentru calitatea produselor medicamentoase, fie prin furnizarea de date ştiinţifice care să justifice această conformitate.

10 Pentru agenţii accidentali, trebuie prezentate informaţii care să evalueze riscul cu privire la contaminarea potenţială cu agenţi accidentali, indiferent dacă aceştia sunt nevirali sau virali, în conformitate cu indicaţiile relevante precum şi cu monografia generală şi capitolul general din Farmacopeea Europeană.

11. Eventualele aparaturi şi echipamente speciale utilizate în oricare dintre etapele procesului de fabricaţie şi operaţiunilor de control ale medicamentului se descriu suficient de detaliat.

12. După caz şi atunci când este necesar, se furnizează un marcaj CE impus de legislaţia comunitară referitoare la dispozitivele medicale.

Se acordă o atenţie deosebită următoarelor elemente selectate.

▼M2

3.2.1. *Substanța(ele) activă(e)*

3.2.1.1. Informații generale referitoare la materialele de bază și materiile prime

(a) Se furnizează informații cu privire la nomenclatura substanței active, inclusiv denumirea internațională nebrevetată (DIN), denumirea din Farmacopeea Europeană și, după caz, denumirea(ile) chimică(e).

Se furnizează formula structurală, inclusiv stereochimia relativă și absolută, structura moleculară și masa moleculară relativă. Pentru produsele medicamentoase 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 produsele medicamentoase biologice.

(b) În sensul prezentei anexe, prin materiale de bază se înțeleg toate materialele din care se produce sau se extrage substanța activă.

În cazul produselor medicamentoase biologice, materiale de bază 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 produs medicamentos 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 produse medicamentoase biologice: produsele medicamentoase imunologice și produsele medicamentoase derivate din sânge uman și din plasmă umană în sensul definițiilor de la articolul 1 alineatul (4), respectiv alineatul (10); produsele medicamentoase care se încadrează în domeniul de aplicare al părții A din anexa la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93; produsele medicamentoase de 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(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 prin care se demonstrează că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

Se enumără 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, precum și fiecare loc de producție propus sau instalație asociate fabricației și realizării analizelor.

(c) Pentru produsele medicamentoase biologice se aplică următoarele cerințe suplimentare.

▼M2

Se face o descriere a originii și istoricului materialelor de bază, 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 produselor medicamentoase veterinare și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

În cazul în care se utilizează bănci de celule, se atestă păstrarea caracteristicilor celulare neschimbate la nivelul de reînsămânțare 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 accidentali.

În cazul în care prezența unor agenți accidentali, 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 cu tulpini de microorganism atenuate, 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 produsele medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umană, se descriu și se atestă cu documente originea, criteriile și metodele pentru colectarea, transportul și păstrarea materialului de bază în conformitate cu dispozițiile prevăzute în partea III a prezentei anexe.

Se descriu instalațiile și utilajele de fabricație.

(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 accidentali, 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 securității 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(lor) 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(lor) 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.

▼M2

3.2.1.5. Norme sau materiale de referință

Preparatele de referință și normele pentru acestea se identifică și se descriu detaliat. După caz, 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 a substanței active.

3.2.1.7. Stabilitatea substanței(lor) active

(a) Se prezintă o scurtă descriere a tipurilor de studii realizate, protocoalelor utilizate și 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. *Produsul medicamentos finit*

3.2.2.1. Descrierea și compoziția produsului medicamentos finit

Se furnizează o descriere a produsului medicamentos finit și a compoziției acestuia. Informațiile includ descrierea formei farmaceutice și a compoziției, cu toate componentele produsului medicamentos finit, cantitatea acestora per unitate, funcția componentelor următoare:

— substanța(le) activă(e);

— 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 produselor medicamentoase (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, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicamentos și care se livrează împreună cu acesta.

„Terminologia uzuală” ce urmează să se utilizeze la descrierea componentelor produselor medicamentoase, 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 internațională nebrevetată (DIN) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire internațională nebrevetată 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 pentru aceștia de Directiva 78/25/CEE a Consiliului din 12 decembrie 1977 privind apropierea reglementărilor statelor membre cu privire la coloranții autorizați pentru utilizarea în produse medicamentoase ([1]) și/sau în Directiva 94/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 30 iunie 1994 privind coloranții de uz alimentar ([2]).

([1]) JO L 11, 14.1.1978, p. 18.
([2]) JO L 237, 10.9.1994, p. 13.

▼M2

Pentru a furniza „compoziția cantitativă” a substanțelor active din produsele medicamentoase 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.

Pentru produsele medicamentoase 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 produselor medicamentoase, 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 există o unitate internațională de activitate biologică, definită de Organizația Mondială a Sănătății, se utilizează aceasta. În cazul în care nu există o unitate internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informații precise cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea Europeană.

3.2.2.2. Dezvoltarea farmaceutică

Prezentul capitol este consacrat informațiilor cu privire la studiile de dezvoltare realizate pentru a stabili dacă forma dozării, rețeta de fabricație, procedeul 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 rețetei de fabricație 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 non-clinice) 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 excese admisibile din rețeta(ele) de fabricație.

(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 produsului medicamentos finit propus.

(g) Se prezintă documente care să ateste caracterul corespunzător al recipientului și al sistemului de închidere utilizate pentru păstrarea, transportul și utilizarea produsului medicamentos finit. Ar putea să fie necesar să se ia în considerare o eventuală interacțiune dintre produsul medicamentos și ambalaj.

▼M2

(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 produsului medicamentos 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 produsele medicamentoase 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 produsului medicamentos 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 produsul medicamentos 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 Directivelor 78/25/CEE și/sau 94/36 CE. În plus, coloranții îndeplinesc criteriile de puritate stabilite în Directiva 95/45/CE, modificată.

▼M2

(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 produsul medicamentos respectă nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase 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 produs medicamentos sau pe o cale de administrare nouă, se furnizează detalii complete cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri încrucișate la datele de securitate coroboratoare, atât non-clinice 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 produsului medicamentos finit

Pentru controlul produsului medicamentos finit, un lot de produs medicamentos 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. Norme sau materiale de referință

Se identifică și se descriu detaliat preparatele și normele de referință utilizate pentru testarea produsului medicamentos finit, în cazul în care nu s-au prezentat deja în secțiunea referitoare la substanța activă.

3.2.2.7. Recipientul și închiderea produsului medicamentos finit

Se furnizează o descriere a recipientului și a sistemului/sistemelor de închidere, inclusiv identitatea fiecăruia dintre ambalajele imediate și

▼M2

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 produsului medicamentos finit

(a) se rezumă 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: RAPOARTELE NONCLINICE

4.1. **Formatul și prezentarea**

Planul general al modulului 4 este după cum urmează:

— Cuprins

— Rapoartele studiilor

  — *Farmacologie*

    — Farmacodinamică primară

    — Farmacodinamică secundară

    — Farmacologia securității

    — Interacțiuni farmacodinamice

  — *Farmacocinetică*

    — Metode analitice și rapoarte de validare

    — Absorbție

    — Distribuție

    — Metabolism

    — Excreție

    — Interacțiuni farmacocinetice (non-clinice)

    — Alte studii de farmacocinetică

  — *Toxicologie*

    — Toxicitatea la o singură doză

    — Toxicitatea la doze repetate

    — Genotoxicitatea

      — *In vitro*

      — *In vivo* (inclusiv evaluări de toxico-cinetică corobo-ratoare)

    — Carcinogenitatea

      — Studii pe termen lung

      — Studii pe termen scurt sau mediu

      — Alte studii

    — Toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării

      — Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce

      — Dezvoltarea embrio-fetală

      — Dezvoltarea prenatală și postnatală

▼M2

— Studiile în care puii (animale tinere) se tratează și se evaluează suplimentar

— Toleranța locală

— *Alte studii de toxicitate*

— Antigenitatea

— Imunotoxicitatea

— Studiile mecaniciste

— Dependența

— Metaboliții

— Impuritățile

— Altele

— Bibliografia

4.2. **Cuprins: principiile și cerințele 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 cantitativă cu utilizarea propusă la oameni. 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 produsele medicamentoase biologice, ca produsele medicamentoase imunologice și produsele medicamentoase derivate din 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 studiază toxicologia și farmacocinetica unui excipient utilizat pentru prima dată în domeniul produselor farmaceutice.

4. În cazul în care există posibilitatea unei degradări considerabile în timpul păstrării produsului medicamentos, 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 analizează și se descriu detaliat. 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

▼M2

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 analizează efectele farmacodinamice potențiale indezirabile ale substanței asupra funcțiilor fiziologice. Aceste analize 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 cercetătorul 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 studiate.

Pentru interacțiunea farmacodinamică a produselor medicamentoase, 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, studiul stabilește dacă este posibilă demonstrarea efectelor anticipate ale combinației pe animale și se cercetează, 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 produse medicamentoase).

Este necesar studiul farmacocinetic al tuturor substanțelor active din punct de vedere farmacologic. Pentru combinațiile noi de substanțe cunoscute, care au fost studiate în conformitate cu dispozițiile prezentei directive, s-ar putea să nu fie necesare studii 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 la doză unică

Un test de toxicitate la doză 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 produsul medicamentos în cauză, în proporția și starea fizico-chimică în care sunt prezente în produsul efectiv.

Testul de toxicitate la doză unică trebuie să se realizeze în conformitate cu indicațiile relevante publicate de agenție.

(b) Toxicitatea la doze repetate

Scopul testelor de toxicitate la doze repetate 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.

▼M2

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 celulelor. Substanțele mutagene pot prezenta un risc pentru sănătate, dat fiind faptul că expunerea la un mutagen presupune riscul cauzării mutației liniei germinale, cu posibilitatea disfuncțiilor moștenite, precum și riscul mutațiilor somatice, inclusiv al celor care conduc la apariția cancerului. 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 produs medicamentos 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 produse medicamentoase, 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 la 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 produs medicamentos este destinat administrării cronice la oameni, poate fi necesar un studiu cronic pentru a decela efectele tumorigene precoce.

(e) Toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării

Studierea posibilei încetări a funcției reproductive masculine sau feminine, precum și efectele nocive asupra descendenților se realizează prin intermediul unor teste corespunzătoare.

Aceste teste cuprind studii ale efectelor asupra funcției reproductive a masculilor sau femelelor adulte, studii ale efectelor toxice și teratogene la toate stadiile de dezvoltare de la concepție la maturitatea sexuală, precum și al efectelor latente, în cazul în care produsul medicamentos studiat s-a administrat femelei în timpul sarcinii.

Omiterea acestor teste trebuie justificată.

În funcție de utilizarea indicată a produsului medicamentos, se pot justifica studii suplimentare privind dezvoltarea în cazul administrării produsului medicamentos la descendenți.

Studiile de toxicitate embrionară/fetală se realizează, de obicei, pe două specii de mamifere, dintre care una trebuie să nu fie de rozătoare. Studiile perinatale și postnatale se efectuează cel puțin la o specie. În cazul în care se cunoaște că metabolismul unui produs medicamentos la o anumită specie este similar cu cel de la om, este de dorit includerea speciei respective. De asemenea, este de dorit ca una dintre specii să fie aceeași ca la studiile de toxicitate la doze repetate.

La elaborarea testelor, se ia în considerare stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

(f) Toleranță locală

Studiile de toleranță locală au ca scop determinarea tolerării produselor medicamentoase (atât a substanțelor active cât și a excipienților) în acele zone din organism care pot veni în contact cu produsul medicamentos ca urmare a administrării acestuia în utilizarea clinică. Strategia de testare se stabilește astfel încât să fie posibilă distingerea efectelor mecanice ale administrării sau ale

▼M2

acțiunilor fizico-chimice pure ale produsului de cele toxicologice sau farmacodinamice.

Testele de toleranță locală se realizează în cazul în care preparatul a fost elaborat pentru uz uman, utilizându-se vehiculul și/sau excipienții în tratamentul lotului/loturilor martor. Ori de câte ori este necesar, se includ substanțe martor pozitive/de referință.

Conceptul testelor de toleranță locală (alegerea speciilor, durata, frecvența și calea de administrare, dozele) vor depinde de problema analizată și de condițiile propuse pentru administrare în utilizarea clinică. După caz, se realizează reversibilitatea leziunilor locale.

Studiile pe animale pot fi înlocuite cu teste *in vitro* validate, cu condiția ca rezultatele testelor să fie de o calitate și o utilitate comparabilă pentru scopul evaluării securității.

Pentru substanțele chimice aplicate pe piele (exemplu dermice, rectale, vaginale), potențialul de sensibilizare se evaluează cel puțin într-unul dintre sistemele de testare disponibile obișnuite (studiul pe cobai sau studiul pe ganglionul limfatic local).

5. MODULUL 5: RAPOARTELE STUDIILOR CLINICE

5.1. **Formatul și prezentarea**

Planul general al modulului 5 este după cum urmează:

— Cuprinsul rapoartelor studiilor clinice

— Enumerarea sub formă de tabele a tuturor studiilor clinice

— Rapoartele studiilor clinice

  — *Rapoartele studiilor biofarmaceutice*

    — Rapoartele studiilor de biodisponibilitate

    — Rapoartele studiilor de biodisponibilitate și bioechivalență

    — Raportul studiului de corelare *in vitro - in vivo*

    — Rapoartele metodelor bioanalitice și analitice

  — *Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane*

    — Rapoartele studiilor asupra fixării proteinelor în plasmă

    — Rapoartele studiilor metabolismului și interacțiunii hepatice

    — 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 securitate*

    — Rapoartele de studiu ale studiilor clinice controlate referitoare la indicația invocată

    — Rapoartele studiilor clinice necontrolate

▼M2

— Rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii, inclusiv analize integrate oficiale, metaanalize și analize de legătură

— Alte rapoarte de studiu

— *Rapoartele experienței după introducerea pe piață*

— Bibliografie

5.2. **Cuprins: principiile și cerințele 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 produsul medicamentos, a criteriilor care reglementează acordarea autorizației de introducere pe piață. În consecință, o cerință fundamentală o reprezintă prezentarea tuturor studiilor clinice, atât a celor favorabile cât și a celor nefavorabile.

(b) Studiile clinice trebuie să fie precedate întotdeauna de teste farmacologice și toxicologice, realizate pe animale în conformitate cu dispozițiile din modulul 4 din prezenta anexă. Cercetătorul trebuie să ia cunoștință de concluziile studiilor farmacologice și toxicologice și, prin urmare, solicitantul trebuie să-i ofere cel puțin ghidul cercetătorului, care conține toate informațiile relevante cunoscute înainte de inițierea unui studiu clinic, inclusiv date chimice, farmaceutice și biologice, date toxicologice, de farmacocinetică și de farmacodinamică, obținute pe animale, precum și rezultatele studiilor 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 securității, referitoare la transmiterea agenților infecțioși patogeni, înainte de începerea studiului.

(c) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să ia măsurile necesare pentru ca documentele referitoare la studiile clinice esențiale (inclusiv foile de observații clinice), altele decât fișele medicale ale subiecților, să fie păstrate de către 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 produsului experimental.

Fișele 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 de date păstrează, în întregime, pe perioada autorizării produsului, orice altă documentație referitoare la studiu. 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 produsul studiat, produsul medicamentos de referință și/sau placebo utilizat; procedurile de exploatare standard; toate avizele în scris asupra protocolului și procedurilor; broșura cercetătorului; foile de observație clinică pentru fiecare subiect inclus în studiu; raportul final; certificatul/certificatele de audit, în cazul în care există. Sponsorul sau posesorul ulterior păstrează raportul final cinci ani după ce produsul medicamentos nu mai este autorizat.

▼M2

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 studiu 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 produsul medicamentos cercetat utilizat;

— certificatul/certificatele de audit, în cazul în care există;

— lista cercetătorilor cu numele, adresa, funcțiile, calificările și responsabilitățile clinice ale fiecăruia dintre ei, condițiile în care s-a realizat studiul și ansamblul de informații cu privire la fiecare pacient în parte, care cuprind foile de observație clinică pentru fiecare subiect inclus în studiu;

— raportul final, semnat de cercetător și, pentru studiile realizate în mai multe centre, de toți cercetătorii sau cercetătorii coordonatori (principali).

(e) Informațiile referitoare la studiile 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.

Cercetătorul exprimă, în concluziile sale cu privire la datele experimentale, un aviz cu privire la securitatea produsului în condiții normale de utilizare, toleranța față de produs, eficacitatea acestuia și orice informații utile referitoare la indicații și contraindicații, dozare și durata medie a tratamentului, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului, precum și simptomele clinice ale supradozării. La raportarea rezultatelor unui studiu efectuat în mai multe centre, cercetătorul principal exprimă, în concluziile sale, o părere cu privire la securitatea și eficacitatea produsului medicamentos cercetat, în numele tuturor centrelor.

(f) Se face un sumar 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 cercetați 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 produs medicamentos cu efect cunoscut;

— a primit alt tratament decât terapia cu produse medicamentoase;

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;

▼M2

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, cercetătorul prezintă întotdeauna observațiile sale cu privire la:

1. orice semne de obișnuință, dependență sau dificultate de dezobișnuire a pacienților de produsul medicamentos în cauză;

2. orice interacțiuni cu alte produse medicamentoase administrate concomitent, care au fost observate;

3. criteriile care determină excluderea anumitor pacienți din studiu;

4. eventualele decese care survin pe parcursul studiului sau în perioada de urmărire.

(h) Informațiile referitoare la o nouă combinație de substanțe medicamentoase trebuie să fie identice cu cele necesare pentru produsele medicamentoase noi și trebuie să dovedească securitatea 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 analizate.

(j) În cazul în care produsul medicamentos 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 biofarmaceutice, rapoartele studiilor comparative de biodisponibilitate și bioechivalență, rapoartele cu privire la corelația *in vitro*și *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 produselor medicamentoase 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 substanțelor medicamentoase.

În această privință, trebuie furnizate rapoarte ale studiului privind fixarea proteinelor din plasmă, ale studiilor interacțiunii metabolismului hepatic și substanțelor active și ale studiilor care utilizează alte biomateriale umane.

5.2.3. *Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om*

(a) Se descriu următoarele caracteristici farmacocinetice:

— absorbția (viteza și intensitatea);

— distribuția;

— metabolismul;

— excreția.

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

▼M2

farmacocinetice care să evalueze efectele factorilor intrinseci și extrinseci și rapoarte ale studiilor farmacocinetice pe populație.

(b) În cazul în care produsul medicamentos urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte produse medicamentoase, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Se studiază interacțiunile farmacocinetice dintre substanța activă și alte produse 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 evoluția acesteia de-a lungul timpului;

— justificarea dozelor și a condițiilor de administrare;

— modul de acțiune, în cazul în care este posibil.

Se descrie acțiunea farmacodinamică care nu are legătură cu eficacitatea.

Demonstrarea efectelor farmacodinamice la oameni nu este suficientă, în sine, pentru justificarea concluziilor referitoare la un posibil efect terapeutic special.

(b) În cazul în care produsul medicamentos urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte produse medicamentoase, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Se studiază interacțiunile farmacodinamice dintre substanța activă și alte produse sau substanțe medicamentoase.

5.2.5. *Rapoartele studiilor de eficacitate și securitate*

5.2.5.1. Rapoartele studiilor clinice controlate referitoare la indicația invocată

În general, studiile clinice se realizează sub formă de „studii clinice controlate” și, în cazul în care este posibil, aleatorii și, după caz, în raport cu un placebo și în raport cu un produs medicamentos bine stabilit și cu valoare terapeutică demonstrată; orice altă schemă se motivează. Tratamentul grupelor 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 produs medicamentos nou cu cea a unui produs medicamentos 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 testele oarbe.

2. Protocolul examenului 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. Se documentează metodele luate pentru evitarea erorilor, în special metodele de randomizare. Nu trebuie să se considere că includerea unui număr mare de subiecți într-un studiu poate înlocui, în mod adecvat, un studiu controlat corespunzător.

Datele referitoare la securitate se revizuiesc luându-se în considerare indicațiile publicate de către Comisie, acordându-se o atenție deosebită evenimentelor care conduc la modificări ale dozei sau necesitatea medicației concomitente, efectelor negative grave, evenimentelor 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

▼M2

ale metabolismului sau excreției etc. Se descrie implicația evaluării securității pentru posibilele utilizări ale produsului medicamentos.

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 produsul medicamentos este autorizat deja în alte țări, se furnizează informații cu privire la reacțiile adverse ale produsului medicamentos în cauză și ale produselor medicamentoase ce conțin aceeași substanță activă/aceleași substanțe active, în cazul în care este posibil, în funcție de ratele utilizării produsului.

5.2.7. *Foile de observație clinică și listele individuale ale pacienților*

În cazul în care se furnizează în conformitate cu indicațiile relevante publicate de către agenție, foile de observație clinică și listele individuale ale pacienților se furnizează și se prezintă în aceeași ordine ca rapoartele studiilor clinice și se indexează după studiu.

PARTEA II

**DOSARELE STANDARDIZATE PENTRU AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ȘI CERINȚELE SPECIFICE**

Anumite produse medicamentoase 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 produsele medicamentoase 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 securitate, 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 non-clinice 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 produselor medicamentoase sunt:

— perioada 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 produs medicamentos nu trebuie să fie mai mic de un deceniu de la prima utilizare sistematică și documentată a substanței în cauză ca produs medicamentos în Comunitate.

(b) Documentația prezentată de solicitant trebuie să cuprindă toate aspectele evaluării securității 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,

▼M2

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 securității 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 securitate și/sau eficacitate, în lipsa anumitor studii.

(d) Sumarele detaliate non-clinice și 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. PRODUSELE MEDICAMENTOASE 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 produsul medicamentos original, cu condiția ca acesta din urmă să nu fie un produs medicamentos biologic (a se vedea partea II, punctul 4, Produse medicamentoase biologice similare).

Pentru aceste produse, sumarele detaliate/sumarele non-clinice/clinice acordă o atenție deosebită următoarelor elemente:

— motivele pentru care se invocă similaritatea esențială;

— un sumar al impurităților prezente în loturile de substanță(e) activă(e), precum și al impurităților din produsul medicamentos finit (și, după caz, al produselor de descompunere rezultate în timpul depozitării) propus spre utilizare în produsul ce urmează să se introducă 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 sumarul caracteristicilor produsului care nu se cunoaște sau nu se poate deduce din proprietățile produsului medicamentos și/sau ale grupului terapeutic al acestuia, trebuie analizată în sumarele detaliate/sumare 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 securitate și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivați ale/ai unei substanțe active autorizate.

3. DATELE SUPLIMENTARE NECESARE ÎN SITUAȚII SPECIFICE

În cazul în care substanța activă a unui produs medicamentos similar în esență conține aceeași fracțiune terapeutică pe care o conține produsul original autorizat asociată cu o sare diferită/un complex esteric/un

▼M2

derivat diferit, se prezintă dovezi că nu are loc nici o schimbare a farmacocineticii fracțiunii, a farmacodinamicii și/sau a toxicității care ar putea modifica profilul securității/eficacității. În caz contrar, această asociație se consideră drept o substanță activă nouă.

În cazul în care produsul medicamentos 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 studiilor clinice corespunzătoare.

4. PRODUSE MEDICAMENTOASE BIOLOGICE ÎN ESENȚĂ SIMILARE

Dispozițiile de la articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (iii) ar putea să nu fie suficiente în cazul produselor medicamentoase biologice. În cazul în care informațiile necesare pentru produsele similare în esență (produse generice) nu permit demonstrarea naturii similare a două produse medicamentoase biologice, se furnizează date suplimentare, în special profilul toxicologic și clinic.

În cazul în care un produs medicamentos, în conformitate cu definiția din partea I punctul 3.2 din prezenta anexă, care se referă la un produs medicamentos 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 non-clinice și clinice corespunzătoare) se stabilesc de la caz la caz, în conformitate cu indicațiile relevante.

— Datorită diversității produselor medicamentoase biologice, autoritatea competentă impune necesitatea studiilor identificate prevăzute în modulele 4 și 5, care să ia în considerare caracteristicile specifice ale fiecărui produs medicamentos în parte.

Principiile generale care urmează să se aplice sunt stabilite într-o indicație care ia în considerare caracteristicile produsului medicamentos biologic în cauză, publicată de agenție. În cazul în care produsul medicamentos autorizat inițial are mai mult de o singură indicație, eficacitatea și securitatea produsului medicamentos a cărui similaritate se invocă trebuie justificată sau, în cazul în care este necesar, demonstrată separat pentru fiecare dintre indicațiile invocate.

5. PRODUSELE MEDICAMENTOASE CU COMBINAȚIE FIXĂ

Cererile în temeiul articolului 10 alineatul (1) litera (b) se referă la produsele medicamentoase noi compuse din cel puțin două substanțe active care nu au fost autorizate anterior ca produs medicamentos cu combinație fixă.

Pentru aceste cereri, se depune un dosar complet (modulele 1 - 5) pentru produsul medicamentos cu combinație fixă. După caz, se furnizează informații cu privire la locurile de fabricație și agenții accidentali și o evaluare a securității.

6. DOCUMENTAȚIA PENTRU CERERILE 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 securitatea 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,

▼M2

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;

— produsul medicamentos 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 farmaceutice radioactive, de către o persoană autorizată;

— prospectul însoțitor și informațiile medicale atrag atenția medicului practician asupra faptului că informațiile existente referitoare la produsul medicamentos în cauză nu sunt încă suficiente în anumite privințe determinate.

7. CERERILE MIXTE PENTRU AUTORIZAȚIA 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 non-clinice 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

**PRODUSELE MEDICAMENTOASE SPECIALE**

Prezenta parte stabilește cerințele specifice referitoare la natura produselor medicamentoase identificate.

1. PRODUSE MEDICAMENTOASE BIOLOGICE

1.1. **Produsele medicamentoase derivate din plasmă**

Pentru produsele medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umană și prin derogare de la dispozițiile modulului 3, cerințele din dosar menționate în „Informațiile referitoare la materialele de bază și materiile prime” pentru materialele de bază derivate din sânge/plasmă umană se pot înlocui cu un dosar permanent pentru plasmă, certificat în conformitate cu dispozițiile din prezenta parte.

(a) Principiile

În sensul prezentei anexe:

— Dosar permanent 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 bază și/sau materie primă pentru fabricarea subfracțiilor/fracțiilor intermediare, a componentelor excipientului și a substanței(lor) active, care fac parte din produsele medicamentoase 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 ([1]).

— Fiecare centru sau instituție de fracționare/prelucrare a plasmei umane pregătește și actualizează în permanență ansamblul de informații detaliate relevante referitoare la dosarul permanent pentru plasmă.

— Dosarul permanent 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 permanent pentru plasmă, dosarul permanent

([1]) JO L 313, 13.12.2000, p. 22.

▼M2

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 produsul medicamentos 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 permanent pentru plasmă corespunzător plasmei utilizate ca material de bază/materie primă.

(b) Cuprins

În conformitate cu dispozițiile articolului 109, astfel cum a fost modificat prin Directiva 2002/98/CE, care stabilește cerințele pentru donatori și testarea donațiilor, dosarul permanent 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 realizează analizele donațiilor și a băncilor de plasmă, inclusiv categoria inspecției și a aprobării;

   (iii) criterii de selecție/excludere a donatorilor de sânge/plasmă;

   (iv) sistemul adoptat pentru a permite urmărirea căii urmate de fiecare donație, de la instituția de colectare a sângelui/plasmei până la produsele finite și invers.

2. Calitatea și securitatea plasmei

   (i) conformitatea cu monografiile din Farmacopeea Europeană;

   (ii) analiza donațiilor și băncilor de sânge/plasmă în vederea detectării agenților infecțioși, inclusiv informații cu privire la metodele de analiză și, în cazul băncilor 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) caracterizarea băncii de plasmă.

3. Sistemul adoptat între producătorul produsului medicamentos 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 permanent pentru plasmă furnizează o listă a produselor medicamentoase pentru care este valabil dosarul permanent pentru plasmă, indiferent dacă produsele medicamentoase în cauză au obținut sau sunt pe cale să obțină o autorizație de introducere pe piață, inclusiv a produselor medicamentoase menționate la articolul 2 din Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind aplicarea bunei practici clinice în realizarea de studii clinice pentru produsele medicamentoase de uz uman.

(c) Evaluarea și certificarea

— Pentru produsele medicamentoase încă neautorizate, solicitantul autorizației de introducere pe piață furnizează autorității competente

▼M2

un dosar complet, care este însoțit de un dosar permanent separat pentru plasmă, în cazul în care nu există deja unul.

— Dosarul permanent 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 europeană pentru dosarul permanent pentru plasmă, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Dosarul permanent pentru plasmă se actualizează și se recertifică anual.

— Modificările aduse ulterior condițiilor din dosarul permanent pentru plasmă trebuie să urmeze procedura de evaluare prevăzută în Regulamentul (CE) nr. 542/95 ([1]) al Comisiei 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 produselor medicamentoase de uz uman și veterinar și de instituire a Agenției europene pentru evaluarea produselor medicamentoase ([2]). 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 permanent pentru plasmă privind produsul medicamentos/produsele medicamentoase 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 permanent pentru plasmă corespunde numai produselor medicamentoase 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 permanent pentru plasmă menționat.

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 permanent pentru antigenul vaccinabil.

Dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață a unui vaccin, altul decât vaccinul pentru gripa umană, include în mod necesar un dosar permanent pentru antigenul vaccinabil pentru fiecare antigen utilizat în vaccinuri care reprezintă o substanță activă din vaccinul respectiv.

(a) Principiile

În sensul prezentei anexe:

— Dosar permanent pentru antigenul vaccinabil 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 produsul medicamentos respectiv. Secțiunea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau combinate prezentate de același solicitant sau titular al unei autorizații de introducere pe piață.

— Un vaccin poate conține unul sau mai multe antigene vaccinabile diferite. Într-un vaccin există tot atâtea substanțe active câte antigene vaccinabile.

— Un vaccin combinat conține cel puțin două antigene vaccinabile diferite destinate să prevină una sau mai multe boli infecțioase.

([1]) JO L 55, 11.3.1995, p. 15.
([2]) JO L 214, 24.8.1993, p. 1.

▼M2

— Un vaccin monovalent reprezintă un vaccin care conține un antigen vaccinabil destinat să prevină o singură boală infecțioasă.

(b) C u p r i n s

Dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil 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(ile) 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 securității agenților accidentali, instalațiile și utilajele.

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) Evaluarea și certificarea

— Pentru vaccinurile noi care conțin un antigen vaccinabil nou, solicitantul prezintă autorității competente un dosar de cerere complet pentru autorizația de introducere pe piață, dosar care include toate dosarele permanente pentru antigenul vaccinabil corespunzător fiecărui antigen vaccinabil în parte care face parte din noul vaccin, în cazul în care nu există deja un dosar permanent separat pentru antigenul vaccinabil în cauză. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația europeană pentru dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil, 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 vaccinabile, 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 permanent pentru antigenul vaccinabil 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 permanent pentru antigenul vaccinabil. 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 permanent pentru antigenul vaccinabil 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 vaccinabile care nu au fost evaluate printr-o procedură comunitară, evaluarea științifică și tehnică a acestui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil și a modificărilor ulterioare la acesta se realizează de către autoritatea competentă națională care a acordat autorizația de introducere pe piață.

— Într-o a doua etapă în raport cu 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 permanent pentru antigenul vaccinabil privind produsul medicamentos/produsele medicamentoase în cauză.

▼M2

2. PRODUSELE FARMACEUTICE RADIOACTIVE ȘI PRECURSORII RADIOACTIVI

2.1. **Produsele farmaceutice radioactive**

În sensul prezentului capitol, cererile în temeiul articolului 6 alineatul (2) și articolului 9 furnizează un dosar complet în care se includ următoarele detalii specifice:

*Modulul 3*

(a) În contextul setului unui produs farmaceutic radioactiv, care urmează să fie marcat radioactiv după furnizarea de către producător, se consideră că substanța activă este acea parte din rețeta de fabricație prevăzută să poarte sau să fixeze izotopul radioactiv. Descrierea metodei de fabricație a seturilor de produse farmaceutice radioactive include, de asemenea, detalii cu privire la fabricarea setului și detalii cu privire la prelucrarea finală, recomandată pentru fabricarea produsului medicamentos radioactiv. Specificațiile necesare ale izotopului radioactiv 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 marcarea radioactivă. Se descrie de asemenea structura compusului marcat radioactiv.

Pentru izotopii radioactivi, se analizează reacțiile nucleare pe care le presupun aceștia.

Într-un generator, se consideră substanțe active atât izotopul radioactiv inițial, cât și izotopul radioactiv de dezintegrare.

(b) Se furnizează detalii privind natura izotopului radioactiv, identitatea izotopului, posibilele impurități, purtătorul, utilizarea și activitatea specifică.

(c) Materialele de bază 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 izotopului radioactiv, puritatea radiochimică și activitatea specifică.

(f) Pentru generatori, sunt necesare detalii privind analiza izotopilor radioactivi inițiali și de dezintegrare. Pentru eluați-generatori, se prezintă testele pentru izotopii radioactivi de bază 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 seturilor de produse farmaceutice radioactive. Pentru izotopii radioactivi, 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 seturi, specificațiile produsului finit includ testarea performanței produselor după marcarea radioactivă. Se includ controalele corespunzătoare ale purității radiochimice și radioizotopice ale compusului marcat radioactiv. Se identifică și se analizează cantitativ orice material fundamental pentru marcarea radioactivă.

(i) Se furnizează informații cu privire la stabilitate pentru generatorii de izotopi radioactivi, seturile de izotopi radioactivi și produsele marcate radioactiv. Se prezintă documente care să ateste stabilitatea în timpul utilizării a produselor farmaceutice radioactive 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 farmaceutice radioactive; în terapie, este o proprietate dorită. În consecință, în evaluarea securității și eficacității produselor farmaceutice radioactive, trebuie să se ia în considerare condițiile pentru produsele medicamentoase 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.

▼M2

*Modulul 5*

Rezultatele studiilor clinice se furnizează în cazurile în care sunt aplicabile și justificate în sumarele detaliate clinice.

2.2. **Precursorii farmaceutici radioactivi pentru marcare radioactivă**

În cazul specific al unui precursor farmaceutic radioactiv destinat exclusiv marcării radioactive, obiectivul primar îl constituie prezentarea de informații care ar aborda posibilele consecințe ale unei eficacități slabe a marcării radioactive sau ale unei disocieri *in vivo* a substanței marcate radioactiv, 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 farmaceutici radioactivi definiți anterior [literele (a) - (i)], după caz.

*Modulul 4*

În ceea ce privește toxicitatea la doză unică și toxicitatea la doze repetate, se prezintă rezultatele testelor de securitate 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 izotopii radioactivi 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 farmaceutic radioactiv destinat numai marcării radioactive.

Cu toate acestea, se furnizează informații care să demonstreze utilitatea chimică a precursorului farmaceutic radioactiv în cazul în care acesta este atașat moleculelor purtătoare relevante.

3. PRODUSELE MEDICAMENTOASE HOMEOPATE

Prezenta secțiune stabilește dispozițiile specifice cu privire la aplicarea modulelor 3 și 4 în cazul produselor medicamentoase 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 produselor medicamentoase homeopate menționate la articolul 14 alineatul (1), precum și documentelor pentru autorizarea altor produse medicamentoase homeopate menționate la articolul 16 alineatul (1) cu următoarele modificări.

(a) Terminologia

Numele latin al susei 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. După caz, se furnizează denumirea tradițională (denumirile tradiționale) care se utilizează în fiecare stat membru.

(b) Controlul materialelor de bază

Informațiile și documentele referitoare la materialele de bază, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluția finală destinată încorporării în produsul medicamentos 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

▼M2

de fabricație până la diluția finală destinată încorporării în produsul medicamentos 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 bază până la diluția finală destinată încorporării în produsul finit trebuie să se descrie amănunțit.

În cazul în care intervin diluții, etapele de diluare menționate trebuie să se desfășoare în conformitate cu metodele de fabricație homeopată stabilite în monografia relevantă din Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, într-o farmacopee oficială a unui stat membru.

(c) Testele de control pe produsul finit

Produselor medicamentoase homeopate finite li se aplică cerințele generale de calitate; solicitantul trebuie să justifice orice excepție în mod corespunzător.

Se realizează identificarea și analiza tuturor componentelor relevante 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) Teste de stabilitate

Trebuie demonstrată stabilitatea produsului finit. În general, datele referitoare la stabilitate de la susele homeopate sunt transferabile diluțiilor/triturațiilor obținute din acestea. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analizarea substanței active din cauza gradului de diluție, pot fi acceptate datele de stabilitate ale formei farmaceutice.

*Modulul 4*

Dispozițiile din modulul 4 se aplică înregistrării simplificate a produselor medicamentoase 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 securitate, în lipsa anumitor studii.

4. PRODUSE MEDICAMENTOASE PE BAZĂ DE PLANTE

Cererile pentru produsele medicamentoase pe bază de plante furnizează un dosar complet, în care se includ următoarele detalii specifice.

*Modulul 3*

Dispozițiile din modulul 3, inclusiv conformitatea cu monografia(ile) din Farmacopeea Europeană, se aplică autorizării produselor medicamentoase pe bază de plante. Se ia în considerare stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

Se analizează următoarele elemente specifice produselor medicamentoase pe bază de plante:

1. Substanțele pe bază de plante și preparatele pe bază de plante

În sensul prezentei anexe, termenii „substanțe și preparate pe bază de plante” se consideră echivalenți cu termenii „produse medicamentoase pe bază de plante și preparate medicamentoase pe bază de plante”, definiți în Farmacopeea Europeană.

În ceea ce privește nomenclatura substanței pe bază de plante, se furnizează denumirea științifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părțile plantei, definiția substanței pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

În ceea ce privește nomenclatura preparatului pe bază de plante, se furnizează denumirea științifică binomială a plantei (gen, specie,

▼M2

varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părțile plantei, definiția preparatului pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

Pentru documentarea secțiunii structurii pentru substanța(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, se furnizează forma fizică, descrierea componentelor cu activitate terapeutică cunoscută sau marcatorii (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 pe bază de 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 pe bază de 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 pe bază de plante, după caz.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricație și a controalelor procesului pentru substanța pe bază de 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 pe bază de plante, se furnizează informații care să descrie în mod adecvat procesul de fabricație a preparatului pe bază de plante, inclusiv descrierea prelucrării, solvenții și reactivii, etapele de purificare și standardizarea.

În ceea ce privește procesul de fabricație, se furnizează un sumar succint în care se descrie realizarea substanței(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de 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) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz, utilizate în datele bibliografice coroboratoare cu substanța(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, conținute ca substanță(e) activă(e) în produsul medicamentos pe bază de plante pentru care s-a depus cererea.

În ceea ce privește descrierea structurii și a altor caracteristici ale substanței pe bază de 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 pe bază de 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) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz.

Se furnizează procedurile analitice utilizate pentru analiza substanței(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de 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) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz.

În ceea ce privește analizele loturilor, se furnizează descrierea loturilor și rezultatele analizelor loturilor pentru substanța(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, inclusiv cele pentru substanțele farmacopeice.

Se justifică specificațiile pentru substanța(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz.

▼M2

Se furnizează informații cu privire la normele de referință sau materialele de referință utilizate pentru testarea substanței(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz.

În cazul în care o substanță pe bază de plante face obiectul unei monografii, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate acordat de către Direcția europeană pentru calitatea produselor medicamentoase.

2. Produsele medicamentoase pe bază de plante

În ceea ce privește dezvoltarea rețetei de fabricație, se furnizează un sumar succint în care se descrie realizarea produsului medicamentos pe bază de 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 produsului medicamentos pe bază de plante pentru care s-a depus cererea.

5. PRODUSELE MEDICAMENTOASE ORFANE

— În cazul produselor medicamentoase 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 sumarele clinice și non-clinice motivele pentru care nu este posibil să se furnizeze informațiile complete și prezintă o justificare a raportului beneficii/riscuri pentru produsul medicamentos orfan în cauză.

— În cazul în care un solicitant care a depus cerere pentru o autorizație de introducere pe piață a unui produs medicamentos 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

**PRODUSE MEDICAMENTOASE DE TERAPIE AVANSATĂ**

Produsele medicamentoase de terapie avansată se bazează pe procese de fabricație axate pe diferite molecule produse prin transferul de gene și/sau pe celule ale căror proprietăți biologice au fost modificate și care se utilizează ca substanțe active sau componente ale substanțelor active.

Pentru aceste produse medicamentoase, dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață respectă cerințele formatului descrise în partea I a prezentei anexe.

Se aplică modulele 1 - 5. Pentru diseminarea deliberată a organismelor modificate genetic în mediu, se acordă atenție persistenței organismelor modificate genetic în recipient și posibilei replicări și/sau modificări a organismelor modificate genetic, în cazul în care acestea sunt diseminate în mediu. Informațiile legate de riscul pentru mediu trebuie să fie prezentate în anexa la modulul 1.

1. PRODUSELE MEDICAMENTOASE DE TERAPIE GENICĂ (UMANE ȘI XENOGENE)

În sensul prezentei anexe, prin produs medicamentos de terapie genică se înțelege un produs obținut printr-o serie de procese de fabricație destinate transferului, realizat fie *in vivo* fie *ex vivo*, a unei gene profilactice, diagnostice sau terapeutice (adică un segment de acid nucleic), la celule umane/animale și expresia sa ulterioară *in vivo*. Transferul genic presupune un sistem de expresii cuprins în sistemul de administrare cunoscut sub denumirea de vector, care poate fi de origine virală sau nevirală. Vectorul poate de asemenea să fie inclus într-o celulă umană sau animală.

1.1. **Diversitatea produselor medicamentoase de terapie genică**

(a) Produse medicamentoase de terapie genică pe bază de celule alogene sau xenogene

Vectorul este gata preparat și depozitat înainte de a fi transferat în celulele gazdă.

▼M2

Anterior, s-au obținut celulele, care pot fi prelucrate sub forma unei bănci de celule (bancă de prelevare sau bancă stabilită prin procurarea de celule primare) cu viabilitate limitată.

Celulele modificate genetic de vector reprezintă o substanță activă.

Pentru obținerea produsului finit, se pot urma etape suplimentare. În esență, acest produs medicamentos este destinat administrării la un anumit număr de pacienți.

(b) Produse medicamentoase de terapie genică care utilizează celule umane autologe

Substanța activă este un lot de vector gata preparat depozitat înainte de a fi transferat în celulele autologe.

Pentru obținerea produsului finit, se pot urma etape suplimentare.

Aceste produse sunt preparate din celule obținute de la un singur pacient. Celulele sunt apoi modificate genetic utilizându-se un vector gata preparat ce conține gena corespunzătoare care a fost pregătită în prealabil și care constituie substanța activă. Preparatul se reinjectează în corpul pacientului și prin definiție este destinat unui singur pacient. Întregul proces de fabricație de la prelevarea celulelor de la pacient până la reinjectarea în corpul pacientului se consideră drept o singură intervenție.

(c) Administrarea vectorilor gata preparați conținând material genetic (profilactic, diagnostic sau terapeutic)

Substanța activă este un lot de vector gata preparat.

Pentru obținerea produsului finit, se pot urma etape suplimentare. Acest tip de produs medicamentos este destinat administrării la mai mulți pacienți.

Transferul materialului genetic poate fi realizat prin injectarea directă a vectorului gata preparat în corpul primitorilor.

1.2. **Cerințele specifice cu privire la modulul 3**

Produsele medicamentoase pentru terapie genică includ:

— acid nucleic gol;

— acid nucleic complex sau vectori nevirali;

— vectori virali;

— celule modificate genetic.

În ceea ce privește alte produse medicamentoase, se pot identifica trei elemente principale ale procesului de fabricație, și anume:

— materiale de bază: materiale din care se produce substanța activă, precum: gena care interesează, plasmidele de expresie, băncile de celule și sușa virală sau vectorul neviral;

— substanța activă: vector recombinant, virus, plasmide goale sau complexe, celule producătoare de viruși, celule modificate genetic *in vitro*;

— produsul medicamentos finit: substanța activă preparată în recipientul său imediat pentru utilizarea medicală prevăzută. În funcție de tipul de produs medicamentos de terapie genică, calea de administrare și condițiile de utilizare ar putea necesita un tratament *ex vivo* al celulelor pacientului (a se vedea 1.1.b).

Se acordă o atenție deosebită următoarelor elemente:

(a) Se furnizează informații cu privire la caracteristicile relevante ale produsului medicamentos de terapie genică, inclusiv expresia sa în populația de celule țintă. Se furnizează informații cu privire la sursa, construcția, caracterizarea și verificarea secvenței genice de codificare, inclusiv integritatea și stabilitatea acesteia. În afară de gena terapeutică, se furnizează secvența completă a altor gene, elementele regulatoare și construcția principală a vectorului.

(b) Se furnizează informații cu privire la caracterizarea vectorului utilizat pentru transferul și administrarea genei. Acestea trebuie să

▼M2

includă caracterizarea sa fizico-chimică și/sau caracterizarea biologică/imunologică.

Pentru produsele medicamentoase care utilizează microorganisme cum ar fi bacteriile sau virușii pentru a facilita transferul genic (transfer genic biologic), se furnizează date cu privire la patogeneza sușei parentale și la tropismul său pentru tipuri specifice de țesuturi și celule, precum și la dependența interacțiunii față de ciclul celular.

Pentru produsele medicamentoase care utilizează mijloace nebiologice pentru a facilita transferul genic, se descriu proprietățile fizico-chimice ale componentelor, individual și în combinație.

(c) Principiile pentru constituirea și caracterizarea băncilor de celule sau a loturilor de semințe se aplică produselor medicamentoase de transfer genic, după caz.

(d) Se furnizează sursa celulelor care găzduiesc vectorul recombinant.

Se prezintă documente care să ateste caracteristicile sursei umane, ca de exemplu vârsta, sexul, rezultatele testelor microbiologice și virale, criterii de excludere și țara de origine.

Pentru celulele de origine animală, se furnizează informații detaliate cu privire la următoarele elemente:

— Originea animalelor

— Creșterea și îngrijirea animalelor

— Animale transgenice (metode de creare, caracterizarea celulelor transgenice, natura genei inserate)

— Măsuri de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatoare

— Testarea în vederea detectării agenților infecțioși

— Dotarea

— Controlul materialelor de bază și al materiilor prime

Se prezintă documente pentru descrierea metodologiei de prelevare a celulelor, inclusiv loc, tip de țesut, proces operațional, transport, depozitare și trasabilitate, precum și a controalelor efectuate pe parcursul procesului de prelevare.

(e) Evaluarea securității virale, precum și trasabilitatea produselor de la donator până la produsul finit, reprezintă o parte esențială din documentația care trebuie furnizată. De exemplu, trebuie exclusă prezența virușilor capabili de replicare în sușele de vectori virali care nu sunt capabili de replicare.

2. PRODUSELE MEDICAMENTOASE DE TERAPIE CELULARĂ SOMATICĂ (UMANE ȘI XENOGENE)

În sensul prezentei anexe, produsele medicamentoase de terapie celulară somatică reprezintă utilizarea la oameni a celulelor somatice vii autologe (care provin chiar de la pacient), alogene (care provin de la o altă ființă umană) sau xenogene (care provin de la animale), ale căror caracteristici biologice au fost modificate substanțial ca rezultat al manipulării lor pentru a obține un efect terapeutic, de diagnostic sau preventiv, prin mijloace metabolice, farmacologice și imunologice. Această manipulare include expansiunea sau activarea populațiilor de celule autologe *ex vivo* (de exemplu imunoterapie adoptivă), utilizarea de celule alogene și xenogene asociate cu dispozitive medicale utilizate *ex vivo* sau *in vivo* (de exemplu microcapsule, matrici complexe intrinsece, biodegradabile sau nu).

Cerințele specifice pentru produsele medicamentoase de terapie celulară cu privire la modulul 3

Produsele medicamentoase pentru terapia celulară somatică includ:

— celule manipulate în vederea modificării proprietăților imunologice, metabolice sau a altor proprietăți în aspecte calitative sau cantitative;

▼M2

— celule triate, selectate și manipulate și ulterior supuse unui proces de fabricație în vederea obținerii produsului finit;

— celule manipulate și combinate cu componente necelulare (de exemplu matrice biologice sau inerte sau dispozitive medicale) și care exercită acțiunea principală destinată în produsul finit;

— derivate celulare autologe exprimate *in vitro* în condiții de cultură specifice;

— celule modificate genetic sau modificate în alte moduri pentru a exprima proprietăți funcționale omoloage sau neomoloage neexprimate anterior.

Întregul proces de fabricație de la prelevarea celulelor de la pacient până la reinjectarea în corpul pacientului se consideră drept o singură intervenție.

În ceea ce privește alte produse medicamentoase, se pot identifica trei elemente ale procesului de fabricație, și anume:

— materiale de bază: materiale din care se fabrică substanța activă, respectiv organe, țesuturi, fluide biologice sau celule;

— substanța activă: celule manipulate, lizate de celule, celule proliferante și celule utilizate împreună cu matrice inerte și dispozitive medicale;

— produse finite: substanța activă formulată în recipientul său imediat pentru utilizarea medicală prevăzută.

(a) Informații generale privind substanța(le) activă(e)

Substanțele active ale produselor medicamentoase de terapie celulară constau din celule care, ca urmare a prelucrării *in vitro,* prezintă proprietăți profilactice, diagnostice sau terapeutice diferite de cea fiziologică și biologică inițială.

Această secțiune descrie tipul de celule și cultură în cauză. Se prezintă documente pentru țesuturile, organele sau fluidele biologice din care sunt derivate celulele, precum și natura autologă, alogenă sau xenogenă a donației și originea geografică a acesteia. Se descriu detaliat colectarea celulelor, prelevarea probelor și depozitarea acestora înainte de procesare. Pentru celulele alogene, se acordă o atenție deosebită primei etape a procesului, care include selecția donatorilor. Se precizează tipul de manipulare realizată și funcția fiziologică a celulelor utilizate ca substanță activă.

(b) Informații referitoare la materialele de bază ale substanței(lor) active

1. Celulele somatice umane

Produsele medicamentoase de terapie celulară somatică din celule umane sunt realizate dintr-un număr definit (fond) de celule viabile, derivate într-un proces de fabricație care începe fie la nivelul organelor și țesuturilor prelevate de la o ființă umană, fie la nivelul unui sistem de bancă celulară în care rezerva (fondul) de celule constă din linii celulare continue. În sensul prezentului capitol, substanță activă reprezintă inoculatul de celule umane, iar prin produs finit se înțelege rezerva de sămânță de celule umane preparate pentru utilizarea medicală prevăzută.

Se prezintă documente detaliate pentru materialele de bază și fiecare etapă a procesului de fabricație, inclusiv aspectele legate de securitate virală.

(1) Organe, țesuturi, fluide biologice și celule de origine umană

Se prezintă documente pentru caracteristicile sursei umane, ca de exemplu vârsta, sexul, statutul microbiologic, criterii de excludere și țara de origine.

Se prezintă documente pentru descrierea metodologiei de prelevare a celulelor, inclusiv loc, tip de țesut, proces operațional, crearea de rezerve, transport, depozitare și trasabilitate, precum și a controalelor efectuate pe parcursul procesului de prelevare.

▼M2

(2) Sisteme de bănci celulare

Cerințele relevante prezentate în partea I se aplică pentru pregătirea și controlul de calitate al sistemelor de bănci celulare. Acest lucru ar putea fi în esență valabil pentru celulele alogene sau xenogene.

(3) Materiale auxiliare sau dispozitive medicale auxiliare

Se furnizează informații cu privire la utilizarea oricăror materii prime (de exemplu citocine, factori de creștere, medii de cultură) sau ale posibilelor produse auxiliare și dispozitive medicale, de exemplu dispozitive de triere a celulelor, polimeri biocompatibili, fibre, bile, în termeni de biocompatibilitate, funcționalitate, precum și la riscurile agenților infecțioși.

2. Celulele somatice animale (xenogene)

Se furnizează informații detaliate cu privire la următoarele elemente:

— Originea animalelor

— Creșterea și îngrijirea animalelor

— Animale modificate genetic [metode de creare, caracterizarea celulelor transgenice, natura genei inserate sau a genei excizate (doborâte)]

— Măsuri de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatoare

— Testele realizate în vederea detectării agenților infecțioși, inclusiv microorganisme transmise vertical (și retrovirușii endogeni)

— Dotarea

— Sisteme de bănci celulare

— Controlul materialelor de bază și al materiilor prime

(a) Informațiile cu privire la procesul de fabricație a substanței(lor) active a(le) produsului finit

Se prezintă documente pentru diferitele etape ale procesului de fabricație, ca de exemplu disocierea organelor/țesuturilor, selectarea populației de celule de interes, cultura celulară *in vitro*, transformarea celulară fie cu ajutorul agenților fizico-chimici, fie prin transfer genic.

(b) Caracterizarea substanței(lor) active

Se furnizează toate informațiile relevante privind caracterizarea populației celulare de interes cu privire la identitate (specia de proveniență, profil citogenetic, analiză morfologică), puritate (agenți microbieni accidentali și contaminanți celulari), potență (activitate biologică definită) și conformitate (teste de cariologie și oncogenicitate) pentru utilizarea medicală prevăzută.

(c) Dezvoltarea farmaceutică a produsului medicamentos finit

Pe lângă metoda specifică de administrare utilizată (infuzie intravenoasă, injecție *in situ*, chirurgie de transplant), se furnizează și informații cu privire la utilizarea eventualelor dispozitive medicale auxiliare (polimeri biocompatibili, matrice, fibre, bile) cu privire la biocompatibilitate și durabilitate.

(d) Trasabilitate

Se furnizează o diagramă detaliată care asigură trasabilitatea produselor de la donator până la produsul medicamentos finit.

3. CERINȚELE SPECIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE DE TERAPIE CELULARĂ SOMATICĂ (UMANE ȘI XENOGENE) CU PRIVIRE LA MODULELE 4 ȘI 5

3.1. **Modulul 4**

Pentru produsele medicamentoase de terapie celulară genică și somatică, este recunoscut faptul că este posibil ca cerințele convenționale stabilite în modulul 4 pentru testarea non-clinică a produselor

▼M2

medicamentoase să nu fie întotdeauna adecvate din cauza proprietăților structurale și biologice unice și diverse ale produselor în cauză, inclusiv un grad ridicat de specificitate a speciei, specificitate a subiectului, bariere imunologice și diferențe între reacțiile pleiotrope.

Logica de la baza dezvoltării non-clinice și criteriile utilizate pentru alegerea speciei și modelelor relevante se ilustrează în mod corespunzător în modulul 2.

Ar putea fi necesar să se identifice sau să se dezvolte noi modele animale care să ajute la extrapolarea concluziilor specifice cu privire la parametrii funcționali și toxicitate la activitatea *in vivo* a produselor respective la om. Se furnizează justificarea științifică pentru utilizarea acestor modele animale de boală pentru a sprijini securitatea și dovada conceptului de eficacitate.

3.2. **Modulul 5**

Eficacitatea produselor medicamentoase de terapie avansată trebuie demonstrată în conformitate cu descrierea din modulul 5. Cu toate acestea, pentru anumite produse și pentru anumite indicații terapeutice, s-ar putea să nu fie posibilă realizarea de studii clinice convenționale. Orice abatere de la indicațiile existente se justifică în modulul 2.

Dezvoltarea clinică a produselor medicamentoase de terapie avansată va prezenta anumite caracteristici speciale, dată fiind natura complexă și instabilă a substanțelor active. Aceasta necesită considerații suplimentare din cauza aspectelor legate de viabilitatea, proliferarea, migrația și diferențierea celulelor (terapia celulară somatică), din cauza circumstanțelor clinice speciale în care se utilizează produsele sau din cauza modului special de acțiune prin expresia genică (terapia genică somatică).

În cererea pentru autorizația de introducere pe piață a produselor medicamentoase pentru terapia avansată trebuie prezentate riscurile speciale asociate cu aceste produse, riscuri care decurg din potențiala contaminare cu agenți infecțioși. Un accent deosebit trebuie să se pună atât pe etapele de început ale dezvoltării, pe de o parte, inclusiv alegerea donatorilor în cazul produselor medicamentoase de terapie celulară, cât și pe intervenția terapeutică în ansamblul ei, inclusiv manipularea și administrarea corespunzătoare a produsului pe de altă parte.

Pe lângă aceasta, modulul 5 al cererii trebuie să conțină, după caz, date cu privire la măsurile de supraveghere și control al funcțiilor și dezvoltării celulelor vii la primitor, pentru a se preveni transmiterea agenților infecțioși la primitor și pentru a reduce orice potențiale riscuri pentru sănătatea publică.

3.2.1. *Farmacologie umană și studii de eficacitate*

Studiile de farmacologie umană trebuie să furnizeze informații cu privire la modul de acțiune preconizat, eficacitatea preconizată pe baza unor parametri justificați, biodistribuție, doza adecvată, programul și metodele de administrare sau modalitatea de utilizare preconizate pentru studiile de eficacitate.

Pentru anumite produse de terapie avansată, studiile farmacocinetice ar putea să nu fie relevante. Uneori, studiile pe voluntari sănătoși nu sunt fezabile, iar stabilirea dozei și cineticii vor fi greu de stabilit în studiile clinice. Cu toate acestea, este necesar să se studieze distribuția și comportamentul *in vivo* al produsului, inclusiv proliferarea celulelor și funcționalitatea pe termen lung, precum și gradul, distribuția produsului genic și durata expresiei genice dorite. Se utilizează și, după caz, se concep teste corespunzătoare pentru urmărirea în corpul uman a produsului celular sau a celulei care exprimă gena de interes și pentru monitorizarea funcționalității celulelor care s-au administrat sau transfectat.

Evaluarea eficacității și securității unui produs medicamentos de terapie avansată trebuie să includă descrierea și evaluarea atentă a procedurii terapeutice în ansamblul său, inclusiv moduri speciale de administrare (cum ar fi transfectarea celulelor *ex vivo*, manipularea *in vitro* sau utilizarea tehnicilor de intervenție), precum și testarea posibilelor regimuri asociate (inclusiv tratament imunosupresiv, antiviral, citotoxic).

▼M2

Întreaga procedură trebuie testată prin studii clinice și descrisă în informațiile referitoare la produs.

3.2.2. *Securitate*

Se iau în considerare aspectele legate de securitate care decurg din răspunsul imun la produsele medicamentoase sau la proteinele exprimate, respingerea imună, imunosupresie și defectarea dispozitivelor de imunoizolare.

Anumite produse medicamentoase de terapie avansată celulară genică și somatică (de exemplu terapia celulară xenogenă și anumite produse de transfer genic) pot conține particule și/sau agenți infecțioși capabili de replicare. Este posibil ca pacientul să trebuiască monitorizat în vederea detectării dezvoltării de posibile infecții și/sau sechele patologice în timpul etapelor de dinaintea/de după autorizare; s-ar putea ca această supraveghere să trebuiască să fie extinsă la persoanele cu care pacientul a venit în contact direct, inclusiv a personalului de îngrijire medicală.

Riscul contaminării cu agenți potențial transmisibili nu poate fi eliminat în totalitate în utilizarea anumitor produse medicamentoase de terapie celulară somatică și a anumitor produse medicamentoase de transfer genic. Riscul poate fi însă redus prin măsurile corespunzătoare descrise în modulul 3.

Măsurile incluse în procesul de producție trebuie completate cu metode de testare aferente, cu procese de control al calității și cu metode corespunzătoare de supraveghere care trebuie descrise în modulul 5.

Este posibil ca utilizarea anumitor produse medicamentoase de terapie celulară somatică avansată să trebuiască să se limiteze, temporar sau permanent, la instituții care dispun de o experiență dovedită și o dotare prin care să asigure urmărirea specifică a securității pacienților. O abordare comparabilă ar putea fi relevantă pentru anumite produse medicamentoase de terapie genică asociate cu un potențial risc al agenților infecțioși capabili de replicare.

De asemenea, se iau în considerare și, după caz, se prezintă în dosar aspectele legate de monitorizarea pe termen lung în vederea detectării apariției complicațiilor tardive.

După caz, solicitantul trebuie să prezinte un plan detaliat de gestionare a riscurilor, care să includă datele clinice și de laborator ale pacientului, datele epidemiologice care survin și, după caz, date din arhivele de probe de țesuturi de la donator și primitor. Un astfel de sistem este necesar pentru a asigura trasabilitatea medicamentului și răspunsul rapid la modelele inexplicabile de efecte adverse.

4. DECLARAȚIA SPECIFICĂ PRIVIND PRODUSELE MEDICAMENTOASE DE XENOTRANSPLANT

În sensul prezentei anexe, prin xenotransplant se înțelege procedura care presupune transplantarea, implantarea sau infuzia în corpul unui primitor uman fie a unor țesuturi sau organe vii prelevate de la animale, fie a unor fluide biologice, celule, țesuturi sau organe umane care au suferit un contact *ex vivo* cu celule, țesuturi sau organe animale vii, altele decât umane.

Un accent specific se pune pe materialele de bază.

În această privință, se furnizează informații detaliate referitoare la următoarele elemente, în conformitate cu indicațiile specifice:

— Originea animalelor

— Creșterea și îngrijirea animalelor

— Animalele modificate genetic [metode de creare, caracterizarea celulelor transgenice, natura genei inserate sau a genei excizate (doborâte)]

— Măsurile de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatoare

▼M2

— Testarea în vederea decelării agenților infecțioși

— Dotarea

— Controlul materialelor de bază și al materiilor prime

— Trasabilitatea.

▼B

*ANEXA II*

PARTEA A

**Directive abrogate cu modificările succesive (menționate la articolul 128)**

Directiva 65/65/CEE a Consiliului (JO 22, 9. 2. 1965, p. 369/65)

Directiva 66/454/CEE a Consiliului (JO 144, 5. 8. 1966, p. 2658/66)

Directiva 75/319/CEE a Consiliului (JO L 147, 9.6.1975, p. 13)

Directiva 83/570/CEE a Consiliului (JO L 332, 28.11.1983, p. 1)

Directiva 87/21/CEE a Consiliului (JO L 15, 17.1.1987, p. 36)

Directiva 89/341/CEE a Consiliului (JO L 142, 25.5.1989, p. 11)

Directiva 92/27/CEE a Consiliului (JO L 113, 30.4.1992, p. 8)

Directiva 93/39/CEE a Consiliului (JO L 214, 24.8.1993, p. 22)

Directiva 75/318/CEE a Consiliului (JO L 147, 9.6.1975, p. 1)

Directiva 83/570/CEE a Consiliului

Directiva 87/19/CEE a Consiliului (JO L 15, 17.1.1987, p. 31)

Directiva 89/341/CEE a Consiliului

Directiva 91/507/CEE a Comisiei (JO L 270, 26.9.1991, p. 32)

Directiva 93/39/CEE a Consiliului

Directiva 1999/82/CE a Comisiei (JO L 243, 15.9.1999, p. 7)

Directiva 1999/83/CE a Comisiei (JO L 243, 15.9.1999, p. 9)

Directiva 75/319/CEE a Consiliului

Directiva 78/420/CEE a Consiliului (JO L 123, 11.5.1978, p. 26)

Directiva 83/570/CEE a Consiliului

Directiva 89/341/CEE a Consiliului

Directiva 92/27/CEE a Consiliului

Directiva 93/39/CEE a Consiliului

Directiva 2000/38/CE a Comisiei (JO L 139, 10.6.2000, p. 28)

Directiva 89/342/CEE a Consiliului (JO L 142, 25.5.1989, p. 14)

Directiva 89/343/CEE a Consiliului (JO L 142, 25.5.1989, p. 16)

Directiva 89/381/CEE a Consiliului (JO L 181, 28.6.1989, p. 44)

Directiva 92/25/CEE a Consiliului (JO L 113, 30.4.1992, p. 1)

Directiva 92/26/CEE a Consiliului (JO L 113, 30.4.1992, p. 5)

Directiva 92/27/CEE a Consiliului

Directiva 92/28/CEE a Consiliului (JO L 113, 30.4.1992, p. 13)

Directiva 92/73/CEE a Consiliului (JO L 297, 13.10.1992, p. 8)

▼B

PARTEA B

**Termenele de transpunere în dreptul intern (menționate la articolul 128)**

| Directivă | Termene pentru transpunere |
|---|---|
| Directiva 65/65/CEE | 31 decembrie 1966 |
| Directiva 66/454/CEE | — |
| Directiva 75/318/CEE | 21 noiembrie 1976 |
| Directiva 75/319/CEE | 21 noiembrie 1976 |
| Directiva 78/420/CEE | — |
| Directiva 83/570/CEE | 31 octombrie 1987 |
| Directiva 87/19/CEE | 1 iulie 1987 |
| Directiva 87/21/CEE | 1 iulie 1987<br>1 ianuarie 1992 ([1]) |
| Directiva 89/341/CEE | 1 ianuarie 1992 |
| Directiva 89/342/CEE | 1 ianuarie 1992 |
| Directiva 89/343/CEE | 1 ianuarie 1992 |
| Directiva 89/381/CEE | 1 ianuarie 1992 |
| Directiva 91/507/CEE | 1 ianuarie 1992 ([2])<br>1 ianuarie 1995 ([3]) |
| Directiva 92/25/CEE | 1 ianuarie 1993 |
| Directiva 92/26/CEE | 1 ianuarie 1993 |
| Directiva 92/27/CEE | 1 ianuarie 1993 |
| Directiva 92/28/CEE | 1 ianuarie 1993 |
| Directiva 92/73/CEE | 31 decembrie 1993 |
| Directiva 93/39/CEE | 1 ianuarie 1995 ([4])<br>1 ianuarie 1998 ([5]) |
| Directiva 1999/82/CE | 1 ianuarie 2000 |
| Directiva 1999/83/CE | 1 martie 2000 |
| Directiva 2000/38/CE | 5 decembrie 2001 |

([1]) Termen de transpunere aplicat în Grecia, Spania și Portugalia.
([2]) Excepție face partea II secțiunea A punctul 3.3 din anexă.
([3]) Termen de transpunere aplicat în partea II secțiunea A punctul 3.3 din anexă.
([4]) Excepție în ceea ce privește articolul 1 alineatul (6).
([5]) Termen de transpunere aplicat la articolul 1 alineatul (7).

▼B

*ANEXA III*

**TABEL DE CORESPONDENȚĂ**

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 1 alineatele (1)-(3) | articolul 1 alineatele (1)-(3) | | | | | | | | | | |
| articolul 1 alineatul (4) | | | anexă | articolul 1 alineatele (1) și (2) | | | | | | | |
| articolul 1 alineatul (5) | | | | | | | | | | | articolul 1 |
| articolul 1 alineatele (6)-(9) | | | | | articolul 1 alineatul (2) | | | | | | |
| articolul 1 alineatul (10) | | | | | | articolul 1 alineatul (1) | | | | | |
| articolul 1 alineatele (11)-(16) | | | articolul 29 b primul paragraf | | | | | | | | |
| articolul 1 alineatele (17) și (18) | | | | | | | articolul 1 alineatul (2) | | | | |
| articolul 1 alineatul (19) | | | | | | | | articolul 1 alineatul (2) a doua teză | | | |
| articolul 1 alineatele (20)-(26) | | | | | | | | | articolul 1 alineatul (2) | | |
| articolul 1 alineatul (27) | | | articolul 8 alineatul (1) | | | | | | | | |
| articolul 1 alineatul (28) | | | articolul 10 alineatul (1) | | | | | | | | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 2 | articolul 2 alineatul (1) | | | | | | | | | | |
| articolul 3 alineatele (1) și (2) | articolul 1 alineatele (4) și (5) articolul 2 alineatul (3) prima liniuță | | | | | | | | | | |
| articolul 3 alineatele (3) și (4) | articolul 2 alineatul (3) a doua și a treia liniuță | | | | | | | | | | |
| articolul 3 alineatul (5) | | | | | articolul 1 alineatul (1) | | | | | | |
| articolul 3 alineatul (6) | | | | | | articolul 1 alineatul (2) | | | | | |
| articolul 4 alineatul (1) | | | | | articolul 1 alineatul (3) | | | | | | |
| articolul 4 alineatul (2) | | | | | | articolul 1 alineatul (3) | | | | | |
| articolul 4 alineatul (3) | articolul 3 al doilea paragraf | | | | | | | | | | |
| articolul 4 alineatul (4) | articolul 6 | | | | | | | | | | |
| articolul 5 | articolul 2 alineatul (4) | | | | | | | | | | |
| articolul 6 alineatul (1) | articolul 3 alineatul (1) | | | | | | | | | | |
| articolul 6 alineatul (2) | | | | | articolul 2 prima teză | | | | | | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 7 | | | | | articolul 2 a doua teză | | | | | | |
| articolul 8 alineatele (1) și (2) | articolul 4 alineatele (1) și (2) | | | | | | | | | | |
| articolul 8 alineatul (3) literele (a)-(e) | articolul 4 al treilea paragraf punctele 1-5 | articolul 1 primul paragraf | | | | | | | | | |
| articolul 8 alineatul (3) literele (f)-(i) | articolul 4 al treilea paragraf punctele 6-8.1 | | | | | | | | | | |
| articolul 8 alineatul (3) literele (j)-(l) | articolul 4 al treilea paragraf punctele 9-11 | | | | | | | | | | |
| articolul 9 | | | | | articolul 3 | | | | | | |
| articolul 10 alineatul (1) | articolul 4 al treilea paragraf punctul 8.2 | | | | | | | | | | |
| articolul 10 alineatul (2) | | articolul 1 al doilea paragraf | | | | | | | | | |
| articolul 11 punctele 1-5.3 | articolul 4 a punctele 1-5.3 | | | | | | | | | | |
| articolul 11 punctul 5.4 | articolul 4 a punctul 5.4 | | | articolul 3 | | | | | | | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 11 punctele 5.5-6.4 | articolul 4 a punctul 5.5-6.4 | | | | | | | | | | |
| articolul 11 punctul 6.5 | articolul 4 a punctul 6.6 | | | | | | | | | | |
| articolul 11 punctul 7 | articolul 4 a punctul 6.5 | | | | | | | | | | |
| articolul 11 punctele 8-9 | | | | | articolul 4 | | | | | | |
| articolul 12 alineatul (1) | | | articolul 1 | | | | | | | | |
| articolul 12 alineatele (2) și (3) | | | articolul 2 | | | | | | | | |
| articolul 13 | | | | | | | | | | | articolul 6 alineatele (1) și (2) |
| articolul 14 alineatele (1) și (2) | | | | | | | | | | | articolul 7 alineatele (1) și (4) |
| articolul 14 alineatul (3) | | | | | | | | | | | articolul 4 al doilea paragraf |
| articolul 15 | | | | | | | | | | | articolul 8 |
| articolul 16 | | | | | | | | | | | articolul 9 |
| articolul 17 | articolul 7 | | | | | | | | | | |
| articolul 18 | articolul 7 a | | | | | | | | | | |
| articolul 19 | | | articolul 4 | | | | | | | | |
| articolul 20 | | | articolul 5 | | | | | | | | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 21 | articolul 4 b | | | | | | | | | | |
| articolul 22 | articolul 10 alineatul (2) | | | | | | | | | | |
| articolul 23 | articolul 9 a | | | | | | | | | | |
| articolul 24 | articolul 10 alineatul (1) | | | | | | | | | | |
| articolul 25 | articolul 9 | | | | | | | | | | |
| articolul 26 | articolul 5 | | | | | | | | | | |
| articolul 27 | | | articolul 8 | | | | | | | | |
| articolul 28 alineatul (1) | | | articolul 9 alineatul (3) | | | | | | | | |
| articolul 28 alineatul (2) | | | articolul 9 alineatul (1) | | | | | | | | |
| articolul 28 alineatul (3) | | | articolul 9 alineatul (2) | | | | | | | | |
| articolul 28 alineatul (4) | | | articolul 9 alineatul (4) | | | | | | | | |
| articolul 29 | | | articolul 10 | | | | | | | | |
| articolul 30 | | | articolul 11 | | | | | | | | |
| articolul 31 | | | articolul 12 | | | | | | | | |
| articolul 32 | | | articolul 13 | | | | | | | | |
| articolul 33 | | | articolul 14 alineatul (1) | | | | | | | | |
| articolul 34 | | | articolul 14 alineatele (2)-(4) | | | | | | | | |
| articolul 35 | | | articolul 15 | | | | | | | | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 36 | | | articolul 15 a | | | | | | | | |
| articolul 37 | | | articolul 15 b | | | | | | | | |
| articolul 38 | | | articolul 15 c | | | | | | | | |
| articolul 39 | | | articolul 14 alineatul (5) | | | | | | | | |
| articolul 40 | | | articolul 16 | | | | | | | | |
| articolul 41 | | | articolul 17 | | | | | | | | |
| articolul 42 | | | articolul 18 | | | | | | | | |
| articolul 43 | | | articolul 20 alineatul (1) | | | | | | | | |
| articolul 44 | | | articolul 20 alineatul (2) | | | | | | | | |
| articolul 45 | | | articolul 20 alineatul (3) | | | | | | | | |
| articolul 46 | | | articolul 19 | | | | | | | | |
| articolul 47 | | | articolul 19 a | | | | | | | | |
| articolul 48 | | | articolul 21 | | | | | | | | |
| articolul 49 | | | articolul 23 | | | | | | | | |
| articolul 50 | | | articolul 24 | | | | | | | | |
| articolul 51 alineatele (1) și (2) | | | articolul 22 alineatul (1) | | | | | | | | |
| articolul 51 alineatul (3) | | | articolul 22 alineatul (2) | | | | | | | | |
| articolul 52 | | | articolul 25 | | | | | | | | |
| articolul 53 | | | | | | | | | | | articolul 3 |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 54 | | | | | | | | | articolul 2 alineatul (1) | | |
| articolul 55 | | | | | | | | | articolul 3 | | |
| articolul 56 | | | | | | | | | articolul 4 alineatul (1) | | |
| articolul 57 | | | | | | | | | articolul 5 alineatul (2) | | |
| articolul 58 | | | | | | | | | articolul 6 | | |
| articolul 59 | | | | | | | | | articolul 7 alineatele (1) și (2) | | |
| articolul 60 | | | | | | | | | articolul 5 alineatul (1) și articolul 9 | | |
| articolul 61 | | | | | | | | | articolul 10 alineatele (1)-(4) | | |
| articolul 62 | | | | | | | | | articolul 2 alineatul (2) și articolul 7 alineatul (3) | | |
| articolul 63 alineatul (1) | | | | | | | | | articolul 4 alineatul (2) | | |
| articolul 63 alineatul (2) | | | | | | | | | articolul 8 | | |
| articolul 63 alineatul (3) | | | | | | | | | articolul 10 alineatul (5) | | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 64 | | | | | | | | | articolul 11 alineatul (1) | | |
| articolul 65 | | | | | | | | | articolul 12 | | |
| articolul 66 | | | | | articolul 5 | | | | | | |
| articolul 67 | | | | | articolul 6 alineatul (1) | | | | | | |
| articolul 68 | | | | | | | | | | | articolul 2 alineatul (2) |
| articolul 69 | | | | | | | | | | | articolul 7 alineatele (2) și (3) |
| articolul 70 | | | | | | | | articolul 2 | | | |
| articolul 71 | | | | | | | | articolul 3 | | | |
| articolul 72 | | | | | | | | articolul 4 | | | |
| articolul 73 | | | | | | | | articolul 5 alineatul (1) | | | |
| articolul 74 | | | | | | | | articolul 5 alineatul (2) | | | |
| articolul 75 | | | | | | | | articolul 6 alineatul (2) | | | |
| articolul 76 | | | | | | | articolul 2 | | | | |
| articolul 77 | | | | | | | articolul 3 | | | | |
| articolul 78 | | | | | | | articolul 4 alineatul (1) | | | | |
| articolul 79 | | | | | | | articolul 5 | | | | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 80 | | | | | | | articolul 6 | | | | |
| articolul 81 | | | | | | | articolul 7 | | | | |
| articolul 82 | | | | | | | articolul 8 | | | | |
| articolul 83 | | | | | | | articolul 9 | | | | |
| articolul 84 | | | | | | | articolul 10 | | | | |
| articolul 85 | | | | | | | | | | | articolul 9 |
| articolul 86 | | | | | | | | | | articolul 1 alineatele (3) și (4) | |
| articolul 87 | | | | | | | | | | articolul 2 | |
| articolul 88 | | | | | | | | | | articolul 3 alineatele (1)-(6) | |
| articolul 89 | | | | | | | | | | articolul 4 | |
| articolul 90 | | | | | | | | | | articolul 5 | |
| articolul 91 | | | | | | | | | | articolul 6 | |
| articolul 92 | | | | | | | | | | articolul 7 | |
| articolul 93 | | | | | | | | | | articolul 8 | |
| articolul 94 | | | | | | | | | | articolul 9 | |
| articolul 95 | | | | | | | | | | articolul 10 | |
| articolul 96 | | | | | | | | | | articolul 11 | |
| articolul 97 alineatele (1)-(4) | | | | | | | | | | articolul 12 alineatele (1)și (2) | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 97 alineatul (5) | | | | | | | | | | articolul 12 alineatul (4) | |
| articolul 98 | | | | | | | | | | articolul 13 | |
| articolul 99 | | | | | | | | | | articolul 14 | |
| articolul 100 | | | | | | | | | | | articolul 6 alineatul (3) |
| articolul 101 | | | articolul 29 e | | | | | | | | |
| articolul 102 | | | articolul 29 a | | | | | | | | |
| articolul 103 | | | articolul 29 c | | | | | | | | |
| articolul 104 | | | articolul 29 d | | | | | | | | |
| articolul 105 | | | articolul 29 f | | | | | | | | |
| articolul 106 alineatul (1) | | | articolul 29 g | | | | | | | | |
| articolul 106 alineatul (2) | | | articolul 29 b al doilea paragraf | | | | | | | | |
| articolul 107 | | | articolul 29 h | | | | | | | | |
| articolul 108 | | | articolul 29 i | | | | | | | | |
| articolul 109 | | | | | | articolul 3 alineatele (1)-(3) | | | | | |
| articolul 110 | | | | | | articolul 3 alineatul (4) | | | | | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 111 alineatul (1) | | | articolul 26 primul şi al doilea paragraf | | | | | | | | |
| articolul 111 alineatul (2) | | | | articolul 4 alineatul (1) | | | | | | | |
| articolul 111 alineatul (3) | | | articolul 26 al treilea paragraf | | | | | | | | |
| articolul 112 | articolul 8 | | articolul 27 | | | | | | | | |
| articolul 113 | | | | articolul 4 alineatul (2) | | articolul 4 alineatul (2) | | | | | |
| articolul 114 alineatul (1) | | | | articolul 4 alineatul (3) | | | | | | | |
| articolul 114 alineatul (2) | | | | | | articolul 4 alineatul (3) | | | | | |
| articolul 115 | | | | | | articolul 4 alineatul (1) | | | | | |
| articolul 116 | articolul 11 | | | | | | | | | | |
| articolul 117 | | | articolul 28 | | | | | | | | |
| articolul 118 | | | articolul 29 | | | | | | | | |
| articolul 119 | | | | | | | | | | | articolul 4 alineatul (1) |
| articolul 120 | | articolul 2 a primul paragraf | | | | | | | | | |
| articolul 121 | | articolul 2 b | articolul 37 a | | | | | | | | |

▼B

| Prezenta directivă | 65/65/CEE | 75/318/CEE | 75/319/CEE | 89/342/CEE | 89/343/CEE | 89/381/CEE | 92/25/CEE | 92/26/CEE | 92/27/CEE | 92/28/CEE | 92/73/CEE |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| articolul 122 | | | articolul 30 | | | | | | | | |
| articolul 123 | | | articolul 33 | | | | | | | | |
| articolul 124 | | | | | | | | | | | articolul 5 |
| articolul 125 | articolul 12 | | articolul 31 | | | | articolul 4 alineatul (2) | | articolul 11 alineatul (2) | articolul 12 alineatul (3) | |
| articolul 126 primul paragraf | articolul 21 | | | | | | | | | | |
| articolul 126 al doilea paragraf | | | articolul 32 | | | | | | | | |
| articolul 127 | | | articolul 28 a | | | | | | | | |
| articolul 128 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| articolul 129 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| articolul 130 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| anexa I | | anexa | | | | | | | | | |
| anexa II | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| anexa III | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |