Acest document are doar scop informativ și nu produce efecte juridice. Instituțiile Uniunii nu își asumă răspunderea pentru conținutul său. Versiunile autentice ale actelor relevante, inclusiv preambulul acestora, sunt cele publicate în Jurnalul Oficial al Uniunii Europene și disponibile pe site-ul EUR-Lex. Aceste texte oficiale pot fi consultate accesând linkurile integrate în prezentul document.

►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
►M8	Directiva 2009/53/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 18 iunie 2009	L 168	33	30.6.2009
►M9	Directiva 2009/120/CE a Comisiei din 14 septembrie 2009	L 242	3	15.9.2009
►M10	Directiva 2010/84/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 15 decembrie 2010	L 348	74	31.12.2010
►M11	Directiva 2011/62/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 8 iunie 2011	L 174	74	1.7.2011
►M12	Directiva 2012/26/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 25 octombrie 2012	L 299	1	27.10.2012
►M13	Regulamentul (UE) 2017/745 al Parlamentului European și al Consiliului din 5 aprilie 2017	L 117	1	5.5.2017
►M14	Regulamentul (UE) 2019/5 al Parlamentului European și al Consiliului din 11 decembrie 2018	L 4	24	7.1.2019
►M15	Regulamentul (UE) 2019/1243 al Parlamentului European și al Consiliului din 20 iunie 2019	L 198	241	25.7.2019
►M16	Directiva (UE) 2022/642 a Parlamentului European și a Consiliului din 12 aprilie 2022	L 118	4	20.4.2022

rectificată prin:

►C1 Rectificare, JO L 87, 31.3.2009, p. 174 (1394/2007)
►C2 Rectificare, JO L 276, 21.10.2011, p. 63 (2010/84/UE)
►C3 Rectificare, JO L 193, 19.7.2019, p. 6 (1901/2006)
►C4 Rectificare, JO L 243, 23.9.2019, p. 9 (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

TITLUL I

DEFINIȚII

Articolul 1

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

▼M4

_____

2. *Medicament:*

(a) orice substanţă sau combinaţie de substanţe prezentate ca având proprietăţi de tratare sau prevenire a bolilor umane; sau

(b) orice substanţă sau combinaţie de substanţe care poate fi folosită la om sau îi poate fi administrată fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcţiilor fiziologice prin exercitarea unei acţiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical.

▼B

3. *Substanţă:*

Orice substanţă, indiferent de originea acesteia, care poate fi

— umană, de exemplu:

sânge uman sau produse din sânge uman;

— animală, de exemplu:

microorganisme, animale întregi, părţi de organe, secreţii animale, toxine, extracte, produse sangvine;

— vegetală, de exemplu:

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

— chimică, de exemplu:

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

▼M11

3a. *Substanţă activă:*

Orice substanţă sau amestec de substanţe destinat a fi utilizat la fabricarea unui medicament și care, prin utilizarea în procesul de fabricaţie, devine un ingredient activ al produsului respectiv, destinat să exercite o acţiune farmacologică, imunologică sau metabolică în vederea restabilirii, corectării sau modificării funcţiilor fiziologice sau destinat punerii unui diagnostic medical.

3b. *Excipient:*

Orice constituent al unui medicament care nu este o substanţă activă sau un material de ambalaj.

▼B

4. *Medicament imunologic:*

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

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

(i) agenţii utilizaţi pentru producerea imunităţii active, cum ar fi vaccinul antiholeric, BCG, vaccinurile antipoliomielitice, vaccinul antivariolic;

(ii) agenţii utilizaţi pentru diagnosticarea stării de imunitate, care includ, în special, tuberculina și derivatul proteinic purificat de tuberculină, toxine pentru reacţiile de hipersensibilitate întârziată Schick și Dick pentru difterie și scarlatină, brucelină;

(iii) agenţii utilizaţi pentru producerea imunităţii pasive, cum ar fi antitoxina difterică, 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 substanţe denumite remedii homeopatice în conformitate cu o procedură de fabricaţie homeopatică descrisă în farmacopeea europeană sau, în absenţa acesteia, în farmacopeile utilizate oficial în statele membre în prezent. Un medicament homeopatic poate să conţină mai multe principii.

▼B

6. *Produs radiofarmaceutic:*

Orice medicament care, atunci când este gata pentru utilizare, conţine încorporaţi în scopuri medicale unul sau mai mulţi radionuclizi (izotopi radioactivi).

7. *Generator de radionuclizi:*

Orice sistem care conţine un radionuclid părinte fixat, care servește la producerea unui radionuclid de filiaţie, obţinut prin eluţie 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.

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

▼B

9. *Precursor radionuclidic:*

Orice alt radionuclid produs pentru marcarea radioactivă a unei alte substanţe 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 unităţi publice sau private, astfel de medicamente incluzând, în special, albumină, factori de coagulare și imunoglobuline de origine umană.

▼M10

11. *Reacţie adversă:*

Un răspuns nociv și neintenţionat determinat de un medicament.

▼B

12. *Reacţie adversă gravă:*

O reacţie adversă care poate cauza moartea, pune în pericol viaţa, necesită spitalizarea bolnavului sau prelungirea spitalizării în curs, duce la o invaliditate sau incapacitate durabilă sau importantă sau constă în anomalii/malformaţii congenitale.

13. *Reacţie adversă neprevăzută:*

O reacţie adversă, a cărei natură, severitate sau evoluţie nu corespunde informaţiilor din rezumatul caracteristicilor produsului.

▼M10

_____

15. *Studiu de siguranţă post-autorizare:*

Orice studiu referitor la un medicament autorizat, efectuat cu scopul identificării, caracterizării sau cuantificării riscurilor din punct de vedere al siguranţei, confirmând profilul de siguranţă al medicamentului, sau cu scopul de a măsura eficienţa măsurilor de gestionare a riscurilor.

▼B

16. *Abuzul de medicamente:*

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

17. *Distribuţia angro a medicamentelor:*

Toate activităţile de procurare, deţinere, furnizare sau export de medicamente, cu excepţia activităţii de eliberare a acestora către populaţie. Aceste activităţi se efectuează de către producători sau depozitarii acestora, importatori, alţi distribuitori angro sau de către farmaciști și persoanele autorizate sau care au dreptul să elibereze medicamente către populaţia din statele membre în cauză.

▼M11

17a. *Intermedierea de medicamente:*

Toate activităţile conexe vânzării sau achiziţionării de medicamente, cu excepţia distribuţiei angro, care nu includ manipularea fizică și constau în negocierea independentă și în numele unei alte persoane juridice sau fizice.

▼B

18. *Obligaţia de serviciu public:*

Obligaţia care incumbă comercianţilor angro de a asigura, în mod permanent, o gamă adecvată de medicamente care să răspundă necesităţilor unei zone geografice determinate și de a livra pe întreg spaţiul respectiv cantităţile solicitate în cel mai scurt termen.

▼M4

18a *Reprezentantul titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă:*

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

▼B

19. *Prescripţie medicală:*

Orice prescripţie 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 ştiinţifică însoţită de marca comercială sau de numele titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă.

▼B

21. *Denumirea comună:*

Denumirea internaţională nebrevetată recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii sau, în cazul în care o astfel de denumire nu există, denumirea comună uzuală.

22. *Concentraţia medicamentului:*

Conţinutul în substanţe active exprimat în cantitate pe unitatea dozată standard, pe unitatea de volum sau de greutate, în funcţie de forma de dozaj.

23. *Ambalaj direct:*

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

24. *Ambalaj exterior:*

Ambalajul în care se introduce ambalajul direct.

25. *Etichetare:*

Informaţiile prezentate pe ambalajul direct sau pe cel exterior.

▼B

26. *Prospectul:*

Un prospect cuprinzând informaţiile pentru consumator, care însoţește medicamentul.

▼M14

26a. *O variaţie sau variaţii la condiţiile unei autorizaţii de comercializare:*

O modificare a conţinutului informaţiilor și a documentelor menţionate:

(a) la articolul 8 alineatul (3) și la articolele 9-11 din prezenta directivă și în anexa I la aceasta, la articolul 6 alineatul (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007; și

(b) în condiţiile deciziei de acordare a autorizaţiei de comercializare pentru un medicament de uz uman, incluzând rezumatul caracteristicilor produsului și orice condiţii, obligaţii sau restricţii care afectează autorizaţia de comercializare sau modificări ale etichetei sau ale prospectului generate de modificarea rezumatului caracteristicilor produsului.

▼M4

27. *Agenţia:*

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

28. *Riscuri legate de folosirea medicamentului:*

— orice risc pentru sănătatea pacienţilor sau sănătatea publică, legat de calitatea, siguranţa sau eficienţa 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 liniuţă.

▼M10

28b. *Sistem de gestionare a riscurilor:*

Un set de activităţi de farmacovigilenţă și intervenţii menite să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să minimizeze riscurile în legătură cu un medicament, inclusiv evaluarea eficienţei acestor intervenţii.

28c. *Plan de gestionare a riscurilor:*

O descriere detaliată a sistemului de gestionare a riscurilor.

28d. *Sistem de farmacovigilenţă:*

Un sistem utilizat de titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă și de statele membre pentru a îndeplini sarcinile și responsabilităţile enumerate la titlul IX și menite să monitorizeze siguranţa medicamentelor autorizate și să detecteze orice variaţie a raportului riscuri/beneficii.

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

▼**M10**

28e. *Dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă:*

O descriere detaliată a sistemului de farmacovigilenţă utilizat de titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă în legătură cu unul sau mai multe medicamente autorizate.

▼**M3**

29. *Medicament tradiţional din plante:*

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

30. *Medicament din plante:*

orice medicament ce conţine ca ingrediente active exclusive una sau mai multe substanţe din plante sau unul sau mai multe preparate din plante sau una sau mai multe astfel de substanţe din plante în combinaţie cu unul sau mai multe astfel de preparate din plante.

31. *Substanţe din plante:*

Toate plantele, părţile 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, substanţe din plante. Substanţele 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 obţinute prin supunerea substanţelor din plante la tratamente precum extracţie, distilare, stoarcere, fracţionare, purificare, concentrare sau fermentaţie. Acestea includ substanţe din plante mărunţite sau sub formă de pudră, tincturi, extracte, uleiuri esenţiale, sucuri stoarse și exudate prelucrate.

▼**M11**

33. *Medicament falsificat:*

Orice medicament pentru care se prezintă în mod fals:

(a) identitatea, inclusiv ambalajul și etichetarea, denumirea sau compoziţia în ceea ce privește oricare dintre ingredientele sale, inclusiv excipienţi și puterea ingredientelor respective;

(b) sursa, inclusiv producătorul, ţara de fabricaţie, ţara de origine, deţinătorul autorizaţiei de introducere pe piaţă; sau

(c) istoricul, inclusiv înregistrările și documentele referitoare la canalele de distribuţie utilizate.

Această definiţie nu include deficienţele calitative neintenţionate și nu aduce atingere încălcărilor drepturilor de proprietate intelectuală.

▼B

TITLUL II

DOMENIUL DE APLICARE

▼M4

Articolul 2

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

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

▼M11

(3) Sub rezerva alineatului (1) din prezentul articol și a articolului 3 alineatul (4), titlul IV din prezenta directivă se aplică fabricării de medicamente destinate numai pentru export, precum și produselor intermediare, substanţelor active și excipienţilor.

(4) Alineatul (1) nu aduce atingere articolelor 52b și 85a.

▼B

Articolul 3

Prezenta directivă nu se aplică:

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

▼M4

2. orice medicament care este preparat într-o farmacie în conformitate cu prescripţiile unei farmacopei și este destinat furnizării directe către pacienţi deserviţi de farmacia respectivă (cunoscut sub numele de formulă oficinală);

3. medicamentelor destinate studiilor de cercetare și dezvoltare, fără să aducă atingere dispoziţiilor 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 utilizaţi sub formă de surse închise;

▼M4

6. sângelui integral, plasmei sau celulelor sanguine de origine umană, cu excepţia plasmei care se prepară printr-o metodă care implică un proces industrial.

([1]) JO L 121, 1.5.2001, p. 34.

▼M6

7. Oricărui 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 ([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 ([2]).

(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.

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

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

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

▼M16

Articolul 5a

Prin derogare de la articolul 6, autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord pot autoriza temporar furnizarea către pacienții din Irlanda de Nord a unui medicament din categoriile menționate la articolul 3 alineatele (1) și (2) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

(a) pentru medicamentul vizat, autoritatea competentă din Regatul Unit a acordat o autorizație de introducere pe piață pentru alte părți din Regatul Unit decât Irlanda de Nord;

(b) medicamentul vizat este pus la dispoziția pacienților sau a consumatorilor finali numai pe teritoriul Irlandei de Nord și nu este pus la dispoziție în niciun stat membru.

Valabilitatea maximă a autorizației temporare este de șase luni. În pofida valabilității specificate, autorizația temporară își încetează valabilitatea atunci când pentru medicamentul vizat s-a acordat o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu articolul 10 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 sau în cazul în care o astfel de autorizație de introducere pe piață a fost refuzată în conformitate cu articolul respectiv.

[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 și a Consiliului (JO L 141, 4.6.1999, p. 20).

▼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 și al Consiliului din 12 decembrie 2006 privind medicamentele de uz pediatric ([1]) și 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 și forme de prezentare suplimentare, precum și orice modificări și 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 aceleiași 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, și pentru generatorii de radionuclizi, ►M4 truse ◄, precursorii radionuclidici și 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, și cu condiţia să provină exclusiv de la generatori autorizaţi de radionuclizi, din ►M4 truse ◄ sau precursori radionuclidici.

Articolul 8

(1) În vederea obţinerii unei autorizaţii de introducere pe piaţă 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 autorizaţie de introducere pe piaţă se poate acorda numai unui solicitant stabilit în Comunitate.

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

▼M16

(2a) Prin derogare de la alineatul (2), autorităţile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord pot acorda o autorizaţie de introducere pe piaţă unui solicitant stabilit în alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

(2b) Prin derogare de la alineatul (2), autorizaţiile de introducere pe piaţă pot fi acordate de către autorităţile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord și, până la 31 decembrie 2024, de către autorităţile competente din Cipru, Irlanda și Malta, în conformitate cu procedura de recunoaștere reciprocă sau cu procedura descentralizată prevăzută în capitolul 4 din prezentul titlu, titularilor de autorizaţii de introducere pe piaţă stabiliţi în alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

Autorităţile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord și, până la 31 decembrie 2024, autorităţile competente din Cipru, Irlanda și Malta pot prelungi autorizaţiile de introducere pe piaţă acordate deja înainte de 20 aprilie 2022 pentru titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă stabiliţi în alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

Autorizaţiile de introducere pe piaţă acordate sau prelungite de autorităţile competente din Cipru, Irlanda sau Malta în conformitate cu primul și al doilea paragraf își încetează valabilitatea cel mai târziu la 31 decembrie 2026.

▼B

(3) Cererea este însoţită de următoarele informaţii 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) particularităţile calitative și cantitative ale tuturor constituenţilor medicamentului, inclusiv trimiterea la denumirea comună internaţională (DCI) recomandată de OMS, în cazul în care există o DCI a medicamentului, sau trimiterea la denumirea chimică;

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

▼B

(d) descrierea metodei de fabricaţie;

(e) indicaţii terapeutice, contraindicaţii și reacţii adverse;

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

▼M4

(g) explicaţii pentru orice măsuri de precauţie și siguranţă care trebuie pentru depozitarea medicamentului, administrarea sa pacienţilor și eliminarea deșeurilor, împreună cu o indicaţie referitoare la riscurile potenţiale pe care le prezintă medicamentul pentru mediu;

(h) descrierea metodelor de control folosite de producător;

▼M11

(ha) o confirmare scrisă a faptului că producătorul medicamentului a verificat respectarea de către producătorul substanţei active a principiilor și orientărilor de bună practică de fabricaţie prin realizarea de audituri, în conformitate cu articolul 46 litera (f). Confirmarea scrisă conţine o menţiune privind data auditului și o declaraţie că rezultatul auditului confirmă faptul că procesul de fabricaţie respectă principiile și orientările de bună practică de fabricaţie;

▼M4

(i) rezultatele:

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

— testelor preclinice (toxicologice și farmacologice);

— studiilor clinice;

▼M10

(ia) Un rezumat al sistemului de farmacovigilenţă al solicitantului care să includă următoarele elemente:

— dovada că solicitantul dispune de serviciile unei persoane calificate responsabile cu farmacovigilenţa;

— statele membre în care persoana calificată își are reședinţa și unde își desfășoară activitatea;

— detaliile de contact ale persoanei calificate;

— o declaraţie cu semnătura solicitantului care să arate că solicitantul dispune de mijloacele necesare pentru a îndeplini sarcinile și responsabilităţile enumerate la titlul IX;

— o trimitere la locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă pentru medicament.

(iaa) Planul de gestionare a riscurilor, care prezintă sistemul de gestionare a riscurilor pe care solicitantul îl va introduce pentru medicamentul în cauză, însoţit de un rezumat.

▼M4

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

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

▼B

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

▼M10

(l) Copii după următoarele:

— orice autorizaţie obţinută într-un alt stat membru sau într-o ţară terţă, pentru introducerea pe piaţă a medicamentului, un rezumat al datelor privind siguranţa, inclusiv datele disponibile în rapoartele periodice actualizate privind siguranţa, în cazul în care acestea există, precum și rapoartele privind reacţiile adverse suspectate, însoţite de o listă a statelor membre în care se află în curs de examinare o cerere pentru o autorizaţie prezentată în conformitate cu prezenta directivă;

— rezumatul caracteristicilor produsului propus de către solicitant în conformitate cu articolul 11 sau aprobat de autorităţile competente ale statului membru în conformitate cu articolul 21 și prospectul propus în conformitate cu articolul 59 sau aprobat de autorităţile competente ale statului membru în conformitate cu articolul 61;

— detaliile oricărei decizii de refuzare a autorizaţiei, pronunţată fie în Uniune, fie într-o ţară terţă, precum și motivele acestei decizii.

▼M4

(m) O copie a declaraţiei 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]), însoţită de o copie a avizului corespunzător al Agenţiei;

▼M10

_____

▼M4

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

▼M10

Sistemul de gestionare a riscurilor menţionat la litera (iaa) de la primul paragraf trebuie să fie proporţional atât cu riscurile identificate și cu riscurile potenţiale ale medicamentului, cât și cu necesitatea de a dispune de date de siguranţă post-autorizare.

Informaţiile de la primul paragraf se actualizează când și dacă este cazul.

▼B

Articolul 9

Pe lângă condiţiile stabilite la articolul 8 și la articolul 10 alineatul (1), o cerere de autorizaţie de introducere pe piaţă a unui generator de radionuclizi trebuie să conţină, în plus, următoarele informaţii și documente:

— o descriere generală a sistemului, precum și o descriere detaliată a componenţilor sistemului care pot afecta compoziţia sau calitatea preparării radionuclidului de filiaţie;

— caracteristicile calitative și cantitative ale eluatului sau ale sublimatului.

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

▼M4

Articolul 10

(1) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (3) litera (i) și fără să aducă atingere legii referitoare la protecţia proprietăţii 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 referinţă care este sau a fost autorizat în sensul articolului 6 timp de cel puţin opt ani într-un stat membru sau în Comunitate.

Un medicament generic autorizat în temeiul prezentei dispoziţii nu se introduce pe piaţă înainte de expirarea unei perioade de zece ani de la data autorizaţiei iniţiale a produsului de referinţă.

Primul paragraf se aplică și în cazul în care medicamentul de referinţă 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 referinţă este sau a fost autorizat. La cererea autorităţii 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 referinţă este sau a fost autorizat, împreună cu compoziţia completă a produsului de referinţă și, după caz, altă documentaţie relevantă.

Perioada de zece ani menţionată la al doilea paragraf se prelungește la maximum unsprezece ani în cazul în care, în timpul primilor opt din cei zece ani, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă obţine o autorizaţie pentru una sau mai multe indicaţii terapeutice noi despre care se consideră, în timpul evaluării ştiinţifice efectuate în vederea autorizării lor, că aduc un avantaj clinic important în raport cu terapiile existente.

(2) În sensul prezentului articol:

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

(b) „medicament generic” înseamnă un medicament care are aceeași compoziţie calitativă și cantitativă în substanţe active și aceeași formă farmaceutică ca și medicamentul de referinţă și a cărui bioechivalenţă cu medicamentul de referinţă a fost demonstrată prin studii corespunzătoare de biodisponibilitate. Diferitele săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivaţi provenind dintr-o substanţă activă se consideră a fi aceeași substanţă activă, în cazul în care proprietăţile lor nu diferă în mod semnificativ în ceea ce privește siguranţa și/sau eficienţa. În astfel de cazuri, solicitantul trebuie să prezinte informaţii suplimentare destinate să ofere dovezi cu privire la siguranţa și/sau eficienţa sărurilor, esterilor sau derivaţilor substanţei 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.

▼M4

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

(4) În cazul în care un medicament biologic similar unui produs biologic de referinţă nu îndeplinește condiţiile din definiţia medicamentelor generice în special din cauza diferenţelor legate de materiile prime sau de procesele de fabricaţie a medicamentului biologic și a medicamentului biologic de referinţă, trebuie să se furnizeze rezultatele testelor preclinice sau ale studiilor clinice adecvate referitoare la aceste condiţii. 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 referinţă.

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

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

Articolul 10a

Prin derogare de la articolul 8 alineatul (3) litera (i) și fără să aducă atingere legii referitoare la protecţia proprietăţii industriale și comerciale, solicitantul nu este obligat să prezinte rezultatele testelor preclinice și ale studiilor clinice în cazul în care poate demonstra că substanţele active ale medicamentului sunt în uz medical bine stabilit în Comunitate de cel puţin zece ani și prezintă o eficienţă recunoscută și un nivel acceptabil de siguranţă în temeiul condiţiilor prevăzute la anexa I. În acest caz, rezultatele testelor și studiilor sunt înlocuite de o documentaţie ştiinţifică corespunzătoare.

Articolul 10b

În cazul medicamentelor conţinând substanţe active care intră în compoziţia medicamentelor autorizate, dar care nu au fost folosite încă în combinaţie în scopuri terapeutice, rezultatele noilor teste preclinice și ale noilor studii clinice legate de această combinaţie se furnizează în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (i), fără a fi necesar să se furnizeze referinţe ştiinţifice referitoare la fiecare substanţă activă în parte.

▼**M4**

Articolul 10c

După acordarea autorizaţiei de introducere pe piaţă, titularul autorizaţiei poate permite utilizarea documentaţiei farmaceutice, preclinice și clinice conţinute în dosarul medicamentului în vederea examinării unor cereri ulterioare referitoare la alte medicamente având aceeași compoziţie calitativă și cantitativă în substanţe active și aceeași formă farmaceutică.

Articolul 11

Rezumatul caracteristicilor produsului conţine, în ordinea indicată mai jos, următoarele informaţii:

1. denumirea medicamentului urmată de concentraţie și de forma farmaceutică;

2. compoziţia calitativă și cantitativă în substanţe active și în constituenţi ai excipientului, a căror cunoaștere este esenţială pentru administrarea corespunzătoare a medicamentului. Se folosește denumirea comună sau descrierea chimică;

3. forma farmaceutică.

4. informaţii clinice:

   4.1. indicaţii terapeutice,

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

   4.3. contraindicaţii,

   4.4. avertizări speciale și măsuri de precauţie la utilizare, iar pentru medicamentele imunologice, măsuri speciale de precauţie aplicabile persoanelor care manipulează aceste medicamente și le administrează pacienţilor, împreună cu măsurile de precauţie luate de pacient,

   4.5. interacţiunea cu alte medicamente și alte forme de interacţiune,

   4.6. folosirea în timpul sarcinii și alăptării,

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

   4.8. reacţii adverse,

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

▼M4

5. proprietăţi farmacologice:

5.1. proprietăţi farmacodinamice,

5.2. proprietăţi farmacocinetice,

5.3. date de siguranţă preclinice.

6. informaţii farmaceutice:

6.1. lista de excipienţi,

6.2. incompatibilităţi 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 precauţie la depozitare,

6.5. natura și conţinutul recipientului,

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

7. titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă.

8. numărul sau numerele autorizaţiei de introducere pe piaţă.

9. data primei autorizaţii sau data de reînnoire a autorizaţiei.

10. data revizuirii textului.

11. pentru medicamentele radiofarmaceutice, detalii complete privind dozimetria internă a radiaţiilor.

12. pentru medicamentele radiofarmaceutice, instrucţiuni 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 specificaţiile prevăzute.

Pentru autorizaţiile acordate în temeiul articolului 10, nu este necesar să se includă părţile din rezumatul caracteristicilor de produs ale medicamentului de referinţă privitoare la indicaţii sau concentraţii care erau încă protejate de legea brevetelor la data la care medicamentul generic a fost introdus pe piaţă.

▼M10

Pentru medicamentele incluse pe lista menţionată la articolul 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, rezumatul caracteristicilor produsului include următoarea precizare: „Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare”. Această precizare este precedată de simbolul negru menţionat la articolul 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și este urmată de o notă explicativă standard corespunzătoare.

▼M10

În cazul tuturor medicamentelor se include un text standard care solicită în mod expres cadrelor medicale să raporteze orice reacţii adverse suspectate în conformitate cu sistemul naţional de raportare spontană menţionat la articolul 107a alineatul (1). Sunt disponibile modalităţi diverse de raportare, inclusiv raportare electronică, în conformitate cu articolul 107a alineatul (1) al doilea paragraf.

▼M4

Articolul 12

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

(2) Persoanele având calificarea tehnică și profesională menţionată la alineatul (1) justifică orice recurgere la documentaţia ştiinţifică menţionată la articolul 10a, în conformitate cu condiţiile specificate la anexa I.

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

▼B

CAPITOLUL 2

Dispoziţii speciale aplicabile medicamentelor homeopate

▼M4

Articolul 13

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

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

▼B

Articolul 14

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

— se administrează pe cale orală sau externă;

— absenţa unor indicaţii terapeutice speciale pe eticheta medicamentului sau în orice alte informaţii referitoare la acesta;

▼B

— 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.

▼M15

Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 121a în ceea ce privește modificarea primului paragraf a treia liniuță în cazul în care noile dovezi științifice justifică acest lucru.

▼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 sușă sau aceleași sușe 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 sușei sau a sușelor 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.

▼B

Articolul 16

(1) Medicamentele homeopate, altele decât cele menţionate 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 menţine pe teritoriul său norme speciale pentru ►M4 teste preclinice ◄ și studiile clinice ale medicamentelor homeopate, altele decât cele menţionate 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) Dispoziţiile titlului IX se aplică medicamentelor homeopate, cu excepţia acelora menţionate la articolul 14 alineatul (1).

▼M3

CAPITOLUL 2a

Dispoziţii specifice aplicabile medicamentelor tradiţionale din plante

Articolul 16a

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

(a) au indicaţii adecvate exclusiv medicamentelor tradiţionale din plante care, datorită compoziţiei 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 concentraţia și posologia specificate;

(c) sunt preparate care se administrează pe cale orală, externă și/sau prin inhalare;

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

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

(2) Sub rezerva articolului 1 alineatul (30), prezenţa în medicamentul din plante a vitaminelor sau mineralelor a căror siguranţă este atestată de existenţa unor dovezi solid documentate, nu exclude posibilitatea ca produsul să fie eligibil pentru înregistrare în conformitate cu alineatul (1), cu condiţia ca acţiunea vitaminelor sau a mineralelor să fie accesorie acţiunii ingredientelor active din plante care privește indicaţia (indicaţiile) specificată(e).

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

▼M3

Articolul 16b

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

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

Articolul 16c

(1) Cererea este însoţită de:

(a) informaţiile 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 liniuţă;

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

(iv) în cazul combinaţiilor, prevăzute la articolul 1 alineatul (30) sau articolul 16a alineatul (2), informaţiile prevăzute la articolul 16a alineatul (1) litera (e) referitoare la combinaţie 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 autorizaţie sau înregistrare de introducere pe piaţă a medicamentului obţinută de către solicitant în alt stat membru sau într-o ţară terţă și detalii cu privire la orice decizie de a refuza acordarea unei autorizaţii sau a unei înregistrări, fie în Comunitate, fie într-o ţară terţă, 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 puţin 30 de ani înainte de data cererii, incluzând cel puţin 15 ani în interiorul Comunităţii. La cererea statului membru unde s-a depus cererea de înregistrare pe baza utilizării tradiţionale, 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 documentaţia relevantă în sprijinul acestei comunicări;

(d) o expunere bibliografică a datelor privind siguranţa, 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 siguranţei medicamentului.

Anexa I se aplică prin analogie tuturor informaţiilor și documentelor menţionate 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 excipienţii utilizaţi, același scop sau un scop similar, concentraţie și posologie echivalente și o cale de administrare identică sau similară cu cea a medicamentului pentru care s-a depus cererea.

▼M3

(3) Cerinţa de a dovedi folosirea în scopuri medicinale pe parcursul unei perioade de 30 de ani, menţionată la alineatul (1) litera (c), este îndeplinită chiar dacă produsul nu a fost introdus pe piaţă în baza unei autorizaţii 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 de înregistrare pe baza utilizării tradiţionale va înainta produsul Comitetului pentru medicamente din plante. Statul membru depune documentaţia 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 menţionată la articolul 16h alineatul (3), de care statul membru ţine 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 condiţia 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 substanţe din plante, preparate din plante sau combinaţii 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 tradiţionale, fiecare stat membru ţine seama în mod corespunzător de înregistrările acordate de alt stat membru în conformitate cu prezentul capitol.

Articolul 16e

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

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

(b) indicaţiile nu respectă condiţiile prevăzute la articolul 16a;

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

(d) datele referitoare la utilizarea tradiţională sunt insuficiente, în special în cazul în care efectele sau eficienţa farmacologică nu sunt plauzibile pe baza unei utilizări și a unei experienţe îndelungate;

▼M3

(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 (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

▼M10

(1) Articolul 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 – 108b, articolul 111 alineatele (1) și (3), articolele 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, articolul 126 al doilea paragraf și articolul 127 din prezenta directivă, precum și Directiva 2003/94/CE a Comisiei din 8 octombrie 2003 de stabilire a principiilor și orientărilor privind buna practică de fabricație cu privire la produsele medicamentoase de uz uman și medicamentele experimentale de uz uman ([1]) se aplică, prin analogie, înregistrării pentru utilizare tradițională acordată în temeiul prezentului capitol.

▼M3

(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

([1]) JO L 262, 14.10.2003, p. 22.

▼M3

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

Un stat membru poate solicita ca eticheta și prospectul însoţitor să precizeze și natura tradiţiei în cauză.

(3) În plus faţă de cerinţele articolelor 86-99, orice reclamă pentru un medicament înregistrat în temeiul prezentului capitol, conţine următoarea declaraţie: Medicament tradiţional din plante care se utilizează potrivit indicaţiei (indicaţiilor) 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 Agenţie și are următoarele competenţe:

(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 substanţelor din plante, preparatelor din plante și a combinaţiilor acestora, după cum se prevede la articolul 16f alineatul (1) și

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

(b) în ceea ce privește autorizaţiile 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;

(c) în ceea ce privește comunicările către Agenţie 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 conţinând substanţe din plante sunt comunicate Agenţiei în temeiul titlului III capitolul 4, să emită un aviz cu privire la substanţa din plante, după caz.

De asemenea, Comitetul pentru medicamente din plante duce la îndeplinire orice altă sarcină care i se atribuie prin legislaţia 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 Agenţiei în conformitate cu articolul 57 alineatul (2) din Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

▼M3

(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.

▼M3

Articolul 16i

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

▼B

CAPITOLUL 3

Proceduri privind autorizaţia de introducere pe piaţă

▼M4

Articolul 17

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

Cererile pentru autorizaţiile de introducere pe piaţă a aceluiași medicament în două sau mai multe state membre se depun în conformitate cu ►M10 articolele 28 ◄ – 39.

(2) În cazul în care un stat membru constată că o altă cerere de autorizaţie de introducere pe piaţă pentru același medicament este examinată într-un alt stat membru, statul membru respectiv refuză evaluarea cererii și îl informează pe solicitant că se aplică ►M10 articolele 28 ◄ – 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 autorizaţie de introducere pe piaţă în statul membru respectiv, acesta respinge cererea, cu excepţia cazului în care aceasta a fost depusă în conformitate cu ►M10 articolele 28 ◄ – 39.

▼M16

Articolul 18a

(1) Prin derogare de la articolul 17 alineatul (1) al doilea paragraf, de la articolul 17 alineatul (2) și de la articolul 18, în cazul în care o cerere pentru obţinerea autorizaţiei de introducere pe piaţă este depusă în unul sau mai multe state membre și în Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord sau în cazul în care o cerere pentru obţinerea autorizaţiei de introducere pe piaţă este depusă în Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord pentru un medicament care este deja în curs de examinare sau care a fost deja autorizat într-un stat membru, cererea referitoare la Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord nu se depune în conformitate cu articolele 28 și 39, dacă sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:

(a) autorizaţia de introducere pe piaţă pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord este acordată de autoritatea competentă pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord în conformitate cu dreptul Uniunii, iar această conformitate cu dreptul Uniunii este asigurată pe parcursul perioadei de valabilitate a respectivei autorizaţii de introducere pe piaţă;

(b) medicamentele autorizate de autoritatea competentă pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord sunt puse la dispoziţia pacienţilor sau a consumatorilor finali numai pe teritoriul Irlandei de Nord și nu sunt puse la dispoziţie în niciun stat membru.

▼M16

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață a unui medicament pentru care a fost deja acordată o autorizație de introducere pe piață pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord în conformitate cu articolele 28-39 înainte de 20 aprilie 2022 este autorizat să retragă autorizația de introducere pe piață pentru Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord din procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată și să depună o cerere de obținere a autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul respectiv la autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord, în conformitate cu alineatul (1).

▼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.

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.

▼M16

În ceea ce privește testele de control al calității efectuate în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord în ceea ce privește medicamentele incluse în lista menționată la articolul 127d, altele decât cele autorizate de Comisie, autoritățile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord și, până la 31 decembrie 2024, autoritățile competente din Cipru, Irlanda și Malta pot considera că există un „caz justificat” în înțelesul primului paragraf litera (b), fără a efectua o evaluare de la caz la caz, în următoarele condiții:

(a) fiecare lot de medicamente vizat este eliberat de o persoană calificată dintr-o unitate din Uniune sau din Irlanda de Nord sau de către o persoană calificată dintr-o unitate din alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord, care aplică standarde de calitate care sunt echivalente cu cele prevăzute la articolul 51;

(b) entitatea desemnată de partea terță pentru realizarea testelor de control al calității este supravegheată de autoritatea competentă din Regatul Unit, inclusiv prin efectuarea de controale la fața locului;

(c) în cazul în care eliberarea loturilor este efectuată de o persoană calificată care își are reședința și își desfășoară activitatea în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord, titularul autorizației de fabricație declară că nu are la dispoziție o persoană calificată care își are reședința și își desfășoară activitatea în Uniune la 20 aprilie 2022.

▼B

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.

▼M10

(3) Autoritățile competente naționale pun de îndată la dispoziția publicului autorizația de introducere pe piață, împreună cu prospectul, rezumatul caracteristicilor produsului și orice condiții stabilite în conformitate cu articolele 21a, 22 și 22a, precum și eventualele termene pentru îndeplinirea condițiilor, dacă este cazul, pentru orice medicament pe care acestea îl autorizează.

(4) Autoritățile competente naționale întocmesc un raport de evaluare și prezintă comentarii cu privire la dosar în ceea ce privește rezultatele studiilor farmaceutice și preclinice, studiile clinice, sistemele de gestionare a riscurilor și sistemul de farmacovigilență ale medicamentului în cauză. Raportul de evaluare se actualizează ori de câte ori devin disponibile noi informații cu importanță pentru evaluarea calității, siguranței sau eficienței medicamentului în cauză.

▼**M10**

Autoritățile competente naționale pun de îndată la dispoziția publicului 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.

Raportul public de evaluare include un rezumat redactat într-o formă accesibilă publicului. Rezumatul conține, în special, o secțiune privind condițiile de utilizare a medicamentului.

Articolul 21a

În completarea dispozițiilor menționate la articolul 19, o autorizație de introducere pe piață a unui medicament poate fi acordată sub rezerva îndeplinirii uneia sau mai multora din următoarele condiții:

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

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

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

(d) orice alte condiții sau restricții cu privire la utilizarea sigură și eficientă a medicamentului.

(e) existența unui sistem adecvat de farmacovigilență.

(f) efectuarea unor studii de eficacitate post-autorizare, în cazul în care preocupările referitoare la anumite aspecte ale eficienței medicamentului sunt identificate și pot fi soluționate doar după introducerea pe piață a medicamentului. Obligația de a efectua aceste studii se bazează pe acte delegate adoptate în conformitate cu articolul 22b, ținând seama, în același timp, de orientările științifice menționate la articolul 108a.

Autorizațiile de introducere pe piață stabilesc, după caz, termene pentru îndeplinirea condițiilor.

Articolul 22

În situații excepționale și în urma consultării cu solicitantul, autorizația de introducere pe piață poate fi acordată sub rezerva anumitor condiții, în special în ceea ce privește siguranța medicamentului, adresarea unei notificări autorităților competente naționale cu privire la orice incident legat de utilizarea acestuia și măsurile care trebuie adoptate.

▼**M10**

Autorizația de introducere pe piață poate fi acordată numai dacă solicitantul poate să demonstreze că nu este în măsură să furnizeze, din motive obiective și verificabile, informații complete privind eficiența și siguranța medicamentului în condiții normale de utilizare și trebuie să se bazeze pe unul dintre motivele enunțate în anexa I.

Menținerea autorizației de introducere pe piață depinde de reevaluarea anuală a îndeplinirii acestor condiții.

Articolul 22a

(1) După acordarea autorizației de introducere pe piață, autoritatea competentă națională poate decide să impună titularului autorizației de introducere pe piață obligația:

(a) să efectueze un studiu de siguranță post-autorizare dacă există preocupări privind riscurile unui medicament autorizat În cazul în care aceleași preocupări se aplică la mai multe medicamente, autoritatea națională competentă încurajează titularii autorizațiilor de introducere pe piață implicați, după consultarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, să efectueze un studiu de siguranță post-autorizare comun;

(b) să efectueze un studiu de eficacitate post-autorizare atunci când datele disponibile cu privire la o boală sau metodologia clinică indică faptul că este posibil ca evaluările anterioare privind eficacitatea să trebuiască să fie revizuite în mod semnificativ. Obligația de a efectua studii de eficacitate post-autorizare se bazează pe actele delegate adoptate în conformitate cu articolul 22b, ținând seama, în același timp, de orientările științifice menționate la articolul 108a.

Impunerea unei astfel de obligații se justifică în mod corespunzător, se notifică în scris și include obiectivele și termenele pentru realizarea și prezentarea studiului.

(2) Autoritatea competentă națională oferă titularului autorizației de introducere pe piață posibilitatea de a prezenta în scris observații cu privire la impunerea obligației, în termenul precizat de aceasta, la cererea titularului autorizației de introducere pe piață formulată în termen de 30 de zile de la notificarea în scris a obligației.

(3) Pe baza observațiilor prezentate în scris de titularul autorizației de introducere pe piață, autoritatea competentă națională retrage sau confirmă obligația. În cazul în care autoritatea competentă națională confirmă obligația, autorizația de introducere pe piață se modifică pentru a include obligația respectivă sub forma unei condiții pentru obținerea autorizației de introducere pe piață, iar sistemul de gestionare a riscurilor este actualizat în consecință.

Articolul 22b

(1) În vederea stabilirii situațiilor în care pot fi cerute studii de eficacitate post-autorizare în temeiul articolelor 21a și 22a din prezenta directivă, Comisia poate adopta, prin intermediul actelor delegate în conformitate cu articolul 121a, și sub rezerva condițiilor de la articolele1 21b și 121c, măsuri care vin în completarea dispozițiilor de la articolele 21a și 22a.

(2) Pentru adoptarea respectivelor acte delegate, Comisia hotărăște în conformitate cu dispozițiile prezentei directive.

Articolul 22c

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață este obligat să includă în sistemul său de gestionare a riscurilor orice condiții menționate la articolele 21a, 22 sau 22a.

▼M10

(2) Statele membre informează Agenţia în legătură cu autorizaţiile de introducere pe piaţă acordate sub rezerva condiţiilor menţionate la articolele 21a, 22 sau 22a.

Articolul 23

(1) După eliberarea unei autorizaţii de introducere pe piaţă, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă trebuie, în ceea ce privește metodele de fabricaţie și control prevăzute la articolul 8 alineatul (3) literele (d) și (h), să ţină seama de progresul ştiinţific și tehnic și să introducă toate modificările necesare pentru a face posibile fabricaţia și controlul medicamentului prin metode ştiinţifice general acceptate.

Aceste modificări sunt supuse aprobării autorităţii competente din statul membru în cauză.

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

În special, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă comunică de îndată autorităţii competente naţionale orice interdicţie sau restricţie impusă de autorităţile competente din orice ţară în care este comercializat medicamentul și orice alte informaţii noi care ar putea influenţa evaluarea beneficiilor și riscurilor medicamentului în cauză. Informaţiile includ atât rezultatele pozitive cât și cele negative ale studiilor clinice sau ale altor studii pentru toate indicaţiile și populaţiile, indiferent dacă acestea figurează sau nu în autorizaţia de introducere pe piaţă, precum și datele privind utilizarea medicamentului când această utilizare este în afara condiţiilor din autorizaţia de introducere pe piaţă.

(3) Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă se asigură că informaţiile privind produsul sunt actualizate în funcţie de cunoștinţele ştiinţifice cele mai recente, inclusiv concluziile evaluării și recomandările puse la dispoziţia publicului prin intermediul portalului web european privind medicamentele creat în conformitate cu articolul 26 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(4) Pentru ca raportul riscuri/beneficii să poată fi evaluat în permanenţă, autoritatea competentă naţională poate oricând să ceară titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă să comunice date care să demonstreze că raportul riscuri/beneficii rămâne favorabil. Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă transmite un răspuns prompt și exhaustiv la orice astfel de solicitare.

Autoritatea competentă naţională poate oricând să solicite titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă să transmită o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă. Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă transmite copia respectivă în termen de șapte zile de la primirea solicitării.

▼M4

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.

▼M12

În cazul în care produsul încetează să mai fie introdus pe piaţa unui stat membru, în mod temporar sau permanent, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă notifică autoritatea competentă din statul membru respectiv. Această notificare se face, mai puţin în situaţii excepţionale, cu cel puţin două luni înaintea întreruperii introducerii pe piaţă a produsului. Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă informează autoritatea competentă cu privire la motivele unei astfel de măsuri în conformitate cu articolul 123 alineatul (2).

▼M4

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 și orice informaţie pe care o deţine în legătură cu cantităţile prescrise.

▼M8

Articolul 23b

▼M14

(1) Variaţiile sunt clasificate în diferite categorii, în funcţie de nivelul de risc pentru sănătatea publică și de potenţialul impact asupra calităţii, siguranţei și eficacităţii medicamentului în cauză. Categoriile respective variază de la modificări ale condiţiilor autorizaţiei de comercializare care pot avea cel mai mare impact asupra calităţii, siguranţei și eficacităţii medicamentului, până la modificări care au un impact minim sau nu au niciun impact asupra acestora.

(2) Procedurile de examinare a cererilor pentru variaţii sunt proporţionale cu riscul și impactul asociate. Acestea variază de la proceduri care permit punerea în aplicare numai în urma aprobării pe baza unei evaluări ştiinţifice complete, până la proceduri care permit punerea în aplicare imediată și notificarea ulterioară a autorităţii competente de către deţinătorul autorizaţiei de comercializare.

(2a) Comisia este împuternicită să adopte, în conformitate cu articolul 121a, acte delegate pentru completarea prezentei directive prin:

(a) precizarea categoriilor de clasificare a variaţiilor; și

(b) stabilirea procedurilor de examinare a cererilor pentru variaţii ale condiţiilor autorizaţiilor de comercializare.

(3) În adoptarea actelor delegate menţionate la prezentul articol, Comisia depune eforturi pentru a face posibilă depunerea unei cereri unice pentru una sau mai multe modificări identice aduse condiţiilor diferitelor autorizaţii de comercializare.

(4) Un stat membru poate aplica în continuare dispoziţiile naţionale referitoare la variaţii aplicabile la momentul intrării în vigoare a Regulamentului (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei ([1]) în cazul autorizaţiilor de comercializare acordate înainte de 1 ianuarie 1998 pentru medicamentele autorizate doar în statul membru în cauză. În cazul în care, pentru un medicament care face obiectul unor dispoziţii naţionale în conformitate cu prezentul articol, se acordă ulterior o autorizaţie de comercializare într-un alt stat membru, Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 se aplică medicamentului respectiv începând de la acea dată.

([1]) Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 al Comisiei din 24 noiembrie 2008 privind examinarea modificării condiţiilor autorizaţiilor de acordate pentru medicamentele de uz uman și veterinar (JO L 334, 12.12.2008, p. 7).

▼M8

(5) Dacă un stat membru decide să aplice în continuare dispoziţiile naţionale în conformitate cu alineatul (4), acesta trebuie să informeze Comisia. În cazul în care notificarea Comisiei nu are loc până la 20 ianuarie 2011, se aplică ►M14 Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 ◄.

▼M4

Articolul 24

(1) Fără să aducă atingere alineatelor (4) și (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.

▼M10

În acest scop, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă oferă autorităţii competente naţionale o versiune consolidată a dosarului în ceea ce privește calitatea, siguranţa și eficienţa, inclusiv evaluarea datelor conţinute de rapoartele privind reacţiile adverse suspectate și rapoartele periodice actualizate privind siguranţa transmise în conformitate cu titlul IX, precum și toate modificările introduse după acordarea autorizaţiei de introducere pe piaţă, cu cel puţin nouă luni înainte de expirarea autorizaţiei de introducere pe piaţă în conformitate cu alineatul (1).

(3) Odată reînnoită, autorizaţia de introducere pe piaţă este valabilă pe o perioadă nelimitată, cu excepţia cazului în care autoritatea competentă naţională decide, din raţiuni justificate legate de farmacovigilenţă, inclusiv de o expunere a unui număr insuficient de pacienţi la medicamentul respectiv, să recurgă la o reînnoire suplimentară pe o perioadă de cinci ani, în conformitate cu alineatul (2).

▼M4

(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.

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

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

▼B

Articolul 25

Autorizaţia nu afectează răspunderea civilă și penală a producătorului și, după caz, a titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă.

▼M4

Articolul 26

(1) Se refuză acordarea autorizaţiei de introducere pe piaţă 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) eficienţa terapeutică a medicamentului este insuficient demonstrată de către solicitant sau

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

▼M4

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

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

▼M10

_____

▼M4

Articolul 27

▼M10

(1) Se instituie un grup de coordonare pentru îndeplinirea următoarelor sarcini:

(a) examinarea oricărei probleme legate de o autorizaţie de introducere pe piaţă a unui medicament în două sau mai multe state membre în conformitate cu procedurile stabilite în capitolul 4;

(b) examinarea problemelor referitoare la farmacovigilenţa medicamentelor autorizate de statele membre, în conformitate cu articolele 107c, 107e, 107g, 107k și 107q;

(c) examinarea problemelor referitoare la modificările autorizaţiilor de introducere pe piaţă acordate de statele membre, în conformitate cu articolul 35 alineatul (1).

Agenţia asigură secretariatul acestui grup de coordonare.

Pentru a îndeplini sarcinile sale în materie de farmacovigilenţă, inclusiv aprobarea sistemelor de gestionare a riscului și monitorizarea eficacităţii acestora, grupul de coordonare se bazează pe evaluarea ştiinţifică și pe recomandările Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă menţionat la articolul 56 alineatul (1) litera (aa) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(2) Grupul de coordonare este alcătuit din câte un reprezentant pentru fiecare stat membru, numit pe o perioadă de trei ani, mandatul acestora putând fi reînnoit. Statele membre pot numi un supleant pentru o perioadă de trei ani, mandatul său putând fi reînnoit. Membrii grupului de coordonare pot face demersuri pentru a fi însoţiţi de experţi.

Membrii grupului de coordonare și experţii se bazează, în îndeplinirea sarcinilor lor, pe resursele ştiinţifice și de reglementare de care dispun autorităţile naţionale competente. Fiecare autoritate competentă naţională monitorizează nivelul ştiinţific al evaluărilor efectuate și facilitează activităţile membrilor grupului de coordonare și ale experţilor desemnaţi.

În ceea ce privește transparenţa și independenţa membrilor grupului de coordonare, se aplică articolul 63 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

▼M4

(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.

▼M10

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

(5) Membrii grupului de coordonare se asigură că există o coordonare adecvată între sarcinile grupului și activitatea autorităţilor competente naţionale, inclusiv a organismelor consultative implicate în autorizarea introducerii pe piaţă.

(6) Sub rezerva unor dispoziţii contrare din prezenta directivă, statele membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare fac tot posibilul pentru a adopta o poziţie prin consens cu privire la măsurile care trebuie luate. Dacă nu se poate obţine un consens, se va lua în considerare poziţia majorităţii statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare.

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

CAPITOLUL 4

Procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată

▼M4

Articolul 28

(1) În vederea acordării unei autorizaţii de introducere pe piaţă 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 conţine informaţiile și documentele menţionate la articolele 8, 10, 10a, 10b, 10c și 11. Documentele prezentate includ o listă a statelor membre vizate în cerere.

Solicitantul cere unuia dintre statele membre să acţioneze în calitate de „stat membru de referinţă” 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 autorizaţie de introducere pe piaţă la data cererii, statele membre în cauză recunosc autorizaţia de introducere pe piaţă acordată de statul membru de referinţă. În acest scop, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă solicită statului membru de referinţă 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 referinţă 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 însoţitor sunt transmise statelor membre în cauză și solicitantului.

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

▼M4

(4) În termen de 90 de zile de la primirea documentelor menţionate 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 referinţă în consecinţă. Statul membru de referinţă constată acordul tuturor părţilor, închide procedura și îl informează pe solicitant în consecinţă.

(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 însoţitor 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 însoţitor din motive de risc major potenţial pentru sănătatea publică, acesta își motivează poziţia în mod detaliat și comunică motivele sale statului membru de referinţă, celorlalte state membre implicate și solicitantului. Elementele dezacordului sunt de îndată comunicate grupului de coordonare.

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

(3) În cadrul grupului de coordonare, toate statele membre menţionate 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 referinţă constată acordul, încheie procedura și îl informează pe solicitant în consecinţă. 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), Agenţia este informată de îndată în vederea aplicării procedurii prevăzute la articolele 32, 33 și 34. Agenţiei i se pune la dispoziţie 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 dispoziţie o copie.

(5) De îndată ce solicitantul este informat că Agenţia a fost sesizată în acest sens, acesta transmite de îndată Agenţiei o copie a informaţiilor și documentelor menţionate 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 însoţitor ale statului membru de referinţă pot, la cererea solicitantului, să autorizeze medicamentul fără să mai aștepte rezultatul procedurii prevăzute la articolul 32. În acest caz, autorizaţia este acordată fără să aducă atingere rezultatului acestei proceduri.

▼M4

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) ►M10 În situații speciale în care sunt implicate interesele Uniunii, 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 oricărei decizii privind solicitarea, suspendarea sau retragerea unei autorizații de introducere pe piață, ori cu privire la orice altă modificare a condițiilor unei autorizații de introducere pe piață care apare necesară. ◄

▼M10

În cazul în care sesizarea are loc în urma evaluării datelor de farmacovigilență referitoare la un medicament autorizat, se sesizează Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență cu privire la chestiune și se poate aplica articolul 107j alineatul (2). Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență emite o recomandare în conformitate cu procedura de la articolul 32. Recomandarea finală este transmisă Comitetului pentru medicamente de uz uman sau grupului de coordonare, după caz, și se aplică procedura de la articolul 107k.

▼M12

Cu toate acestea, dacă unul dintre criteriile enumerate la articolul 107i alineatul (1) este îndeplinit, se aplică procedura prevăzută la articolele 107i-107k.

▼M4

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.

▼M12

(2) În cazul în care sesizarea transmisă comitetului privește o grupă de medicamente sau o clasă terapeutică, Agenţia poate limita procedura la anumite părţi specifice ale autorizaţiei.

În cazul menţionat, articolul 35 se aplică medicamentelor respective numai dacă acestea au făcut obiectul procedurilor de autorizare prevăzute în prezentul capitol.

Atunci când domeniul de aplicare al procedurii deschise în temeiul prezentului articol vizează o serie de medicamente sau o clasă terapeutică, medicamentele autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 care aparţin seriei sau clasei respective sunt, de asemenea, vizate de procedură.

(3) Fără a aduce atingere alineatului (1), în cazul în care, în orice etapă a procedurii, sunt necesare acţiuni urgente pentru a proteja sănătatea publică, un stat membru poate să suspende autorizaţia de introducere pe piaţă și să interzică utilizarea medicamentului în cauză pe teritoriul său până la adoptarea unei decizii definitive. Acesta informează Comisia, Agenţia și celelalte state membre cu privire la motivele acţiunii sale nu mai târziu de următoarea zi lucrătoare.

(4) Atunci când domeniul de aplicare al procedurii iniţiate în temeiul prezentului articol, astfel cum este stabilit în conformitate cu alineatul (2), include medicamente autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și sunt necesare, în orice etapă a procedurii, acţiuni urgente pentru a proteja sănătatea publică, Comisia poate să suspende autorizaţiile de introducere pe piaţă și să interzică utilizarea medicamentelor în cauză până la adoptarea unei decizii definitive. Comisia informează Agenţia și statele membre cu privire la motivele acţiunii sale nu mai târziu de următoarea zi lucrătoare.

▼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 solicitanţilor sau ale titularilor autorizaţiei de introducere pe piaţă în cauză.

În caz de urgenţă 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 acţiona în calitate de raportor. Comitetul poate, de asemenea, numi experţi independenţi pentru a primi consultanţă privind chestiuni specifice. La numirea experţilor, comitetul le stabilește sarcinile și specifică termenul de realizare a acestora.

(3) Înainte de emiterea avizului, comitetul oferă solicitantului sau titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă posibilitatea de a prezenta explicaţii verbale sau scrise, într-un termen pe care îl precizează.

Avizul comitetului este însoţit de un proiect de rezumat al caracteristicilor produsului și de un proiect al textelor pentru etichetă și prospect.

▼M4

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

Comitetul poate suspenda termenele menţionate la alineatul (1) pentru a-i permite solicitantului sau titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă să-și pregătească explicaţiile.

(4) Agenţia informează de îndată solicitantul sau titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă în cazul în care avizul comitetului susţine că:

(a) cererea nu îndeplinește criteriile de autorizare;sau

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

(c) autorizaţia ar trebui acordată sub rezerva anumitor condiţii, luându-se în considerare condiţiile esenţiale pentru utilizarea sigură și eficace a medicamentului, inclusiv farmacovigilenţa; sau

(d) autorizaţia de introducere pe piaţă ar trebui suspendată, modificată sau retrasă.

În termen de 15 zile de la primirea avizului, solicitantul sau titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă poate notifica Agenţia în scris cu privire la intenţia sa de a cere o reexaminare a avizului. În acest caz, el transmite Agenţiei 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 menţionat la alineatul (5) al prezentului articol.

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

În cazul unui aviz în favoarea acordării sau menţinerii autorizaţiei de introducere pe piaţă a medicamentului respectiv, se anexează la aviz următoarele documente:

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

(b) orice condiţii care afectează autorizaţia în înţelesul alineatului (4) litera (c);

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

(d) textul propus pentru etichetă și prospectul însoţitor.

▼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 legislaţia comunitară.

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

▼B

În cazul în care, în mod excepţional, proiectul de decizie nu este conform cu avizul agenţiei, Comisia anexează, de asemenea, o explicaţie detaliată a motivelor care justifică aceste diferenţe.

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 ţine seama de sarcinile care îi revin în conformitate cu prezentul capitol.

Aceste adaptări includ următoarele dispoziţii:

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

(b) statele membre au la dispoziţie 22 de zile pentru a trimite Comisiei observaţii în scris cu privire la proiectul de decizie. Cu toate acestea, în cazul în care o decizie trebuie adoptată de urgenţă, președintele poate fixa un termen mai scurt în funcţie de urgenţa subiectului în cauză. Acest termen nu este mai scurt de cinci zile, în afara unor situaţii excepţionale;

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

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

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

(3) Decizia menţionată la alineatul (1) se adresează tuturor statelor membre și se transmite spre informare titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă sau solicitantului. Statele membre în cauză și statul membru de referinţă acordă sau retrag autorizaţia de introducere pe piaţă ori modifică, după caz, condiţiile 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 Agenţia despre aceasta.

▼M12

Atunci când domeniul de aplicare al procedurii iniţiate în temeiul articolului 31 include medicamente autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia adoptă, dacă este necesar și în conformitate cu articolul 31 alineatul (2) al treilea paragraf din prezenta directivă, decizii de modificare, de suspendare ori de revocare a autorizaţiilor de introducere pe piaţă sau de refuzare a reînnoirii respectivelor autorizaţii de introducere pe piaţă.

▼B

Articolul 35

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

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

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

▼M10

_____

▼B

Articolul 37

►M12 Articolul 35 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) Agenţia 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 puţin la fiecare zece ani, Comisia publică un raport privind experienţa dobândită pe baza procedurilor descrise de prezentul capitol și propune orice modificări necesare pentru îmbunătăţirea 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 menţionate la articolul 14.

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

▼B

TITLUL IV

FABRICAŢIE ȘI IMPORT

Articolul 40

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

▼M16

(1a) Prin derogare de la alineatul (1) din prezentul articol, autorităţile competente din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord și, până la 31 decembrie 2024, autorităţile competente din Cipru, Irlanda și Malta permit importul de medicamente din alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord de către titularii unei autorizaţii de distribuţie angro, astfel cum se menţionează la articolul 77 alineatul (1), care nu deţin o autorizaţie de fabricaţie relevantă, dacă sunt îndeplinite toate condiţiile următoare:

▼M16

(a) medicamentele au făcut obiectul unor teste de control al calităţii fie în Uniune, astfel cum se prevede la articolul 51 alineatul (3), fie în alte părţi din Regatul Unit decât Irlanda de Nord, în conformitate cu articolul 20 primul paragraf litera (b);

(b) medicamentele au făcut obiectul eliberării loturilor de către o persoană calificată din Uniune în conformitate cu articolul 51 alineatul (1) sau, în cazul medicamentelor autorizate de autorităţile competente din Cipru, Irlanda, Malta și Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord, în alte părţi din Regatul Unit decât Irlanda de Nord, care aplică standarde de calitate care sunt echivalente cu cele prevăzute la articolul 51 alineatul (1);

(c) autorizaţia de introducere pe piaţă a medicamentului vizat a fost acordată în conformitate cu dreptul Uniunii de autoritatea competentă a unui stat membru sau de către Comisie sau, în ceea ce privește medicamentele introduse pe piaţă în Irlanda de Nord, de către autoritatea competentă din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord;

(d) medicamentele sunt puse numai la dispoziţia pacienţilor sau a consumatorilor finali din statul membru în care sunt importate medicamentele respective sau, dacă acestea sunt importate în Irlanda de Nord, sunt puse numai la dispoziţia pacienţilor sau a consumatorilor finali din Irlanda de Nord;

(e) medicamentele poartă elementele de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o).

Articolul 80 primul paragraf litera (b) nu se aplică importurilor care îndeplinesc condiţiile prevăzute la primul paragraf de la prezentul alineat.

▼B

(2) Autorizaţia menţionată la alineatul (1) este necesară atât pentru fabricaţia totală, cât și pentru cea parţială, precum și pentru diferite procese de dozare, ambalare sau prezentare.

Cu toate acestea, această autorizaţie 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 activităţi.

(3) Autorizaţia menţionată la alineatul (1) este necesară, de asemenea, și pentru importurile din ţări terţe într-un stat membru; prezentul titlu și articolul 118 se aplică în același mod pentru astfel de importuri ca și pentru fabricaţie.

▼M16

(3a) Pentru loturile de medicamente care sunt exportate către alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord dintr-un stat membru și importate ulterior în Irlanda de Nord sau, până la 31 decembrie 2024, în Cipru, Irlanda sau Malta, controalele la import menţionate la articolul 51 alineatul (1) primul și al doilea paragraf nu sunt necesare în măsura în care loturile respective au făcut obiectul unor astfel de controale într-un stat membru înainte de a fi exportate către alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord și sunt însoţite de rapoartele de control menţionate la articolul 51 alineatul (1) al treilea paragraf.

▼M11

(4) Statele membre introduc informaţiile privind autorizaţia prevăzută la alineatul (1) de la prezentul articol în baza de date a Uniunii menţionată la articolul 111 alineatul (6).

▼B

Articolul 41

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

(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 dispoziţie, pentru fabricaţia sau importul produselor menţionate, spaţii adecvate, echipamente tehnice și aparatură de control corespunzătoare și suficiente, care să corespundă cerinţelor legale stabilite de statele membre în cauză cu privire atât la fabricaţia, cât și la controlul și depozitarea medicamentelor, în conformitate cu articolul 20;

(c) să aibă la dispoziţie serviciile cel puţin ale unei persoane calificate, în înţelesul articolului 48.

Solicitantul furnizează în cerere informaţii amănunţite în susţinerea elementelor de mai sus.

Articolul 42

(1) Autoritatea competentă a statului membru eliberează autorizaţia de fabricaţie numai după ce se asigură cu privire la exactitatea informaţiilor furnizate în conformitate cu articolul 41, printr-o investigaţie efectuată de agenţii acesteia.

(2) Pentru a se asigura de respectarea cerinţelor menţionate la articolul 41, acordarea autorizaţiei poate fi condiţionată de îndeplinirea anumitor obligaţii impuse fie la acordarea autorizaţiei, fie la o dată ulterioară.

(3) Autorizaţia este valabilă numai pentru spaţiile, 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 autorizaţiei de fabricaţie să nu depășească 90 de zile de la data primirii cererii de către autoritatea competentă.

Articolul 44

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

▼B

Articolul 45

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

Articolul 46

Titularul unei autorizaţii de fabricaţie are cel puţin următoarele obligaţii:

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

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

(c) să anunţe 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 menţionată la articolul 48 este înlocuită în mod neprevăzut;

(d) să permită agenţilor autorităţii competente a statului membru în cauză accesul în orice moment în spaţiile sale;

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

▼M11

(f) să respecte principiile și orientările de bună practică de fabricaţie pentru medicamente și să folosească numai substanţe active care au fost fabricate în conformitate cu buna practică de fabricaţie pentru substanţe active și distribuite în conformitate cu bunele practici de distribuţie pentru substanţele active. În acest sens, titularul unei autorizaţii de fabricaţie verifică respectarea de către producătorul și distribuitorii de substanţe active a bunelor practici de fabricaţie și a bunelor practici de distribuţie prin realizarea de audituri la punctele de fabricaţie și de distribuţie ale producătorului și ale distribuitorilor de substanţe active. Titularul autorizaţiei de fabricaţie verifică respectarea fie el însuși, fie, fără a aduce atingere răspunderii ce îi revine în temeiul prezentei directive, prin intermediul unei entităţi care acţionează în numele său în temeiul unui contract.

Titularul unei autorizaţii de fabricaţie se asigură că excipienţii sunt adecvaţi utilizării în medicamente identificând care este buna practică de fabricaţie corespunzătoare. Aceasta se identifică pe baza unei evaluări formalizate a riscurilor în conformitate cu orientările aplicabile menţionate la articolul 47 al cincilea paragraf. O astfel de evaluare a riscurilor are în vedere cerinţele din alte sisteme de calitate corespunzătoare, precum și sursa și utilizarea preconizată a excipienţilor și cazurile anterioare de neajunsuri calitative. Titularul unei autorizaţii de fabricaţie se asigură că bunele practici de fabricaţie astfel identificate sunt aplicate. Titularul unei autorizaţii de fabricaţie documentează măsurile luate în temeiul prezentului paragraf;

▼M11

(g) să informeze imediat autoritatea competentă și titularul autorizației de introducere pe piață dacă obține informații conform cărora medicamentele care fac obiectul autorizației sale de fabricație sunt sau sunt suspectate a fi falsificate, indiferent dacă medicamentele respective sunt distribuite prin lanțul legal de aprovizionare sau prin mijloace ilegale, inclusiv prin vânzare ilegală prin intermediul serviciilor societății informaționale;

(h) să verifice dacă producătorii, importatorii sau distribuitorii de la care obține substanțele active sunt înregistrați de autoritatea competentă din statul membru în care sunt stabiliți;

(i) să verifice autenticitatea și calitatea substanțelor active și a excipienților.

▼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.

▼M15

(2) Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 121a în ceea ce privește modificarea alineatului (1) în vederea luării în considerare a progreselor științifice și tehnice.

▼M11

Articolul 46b

(1) Statele membre iau măsuri corespunzătoare pentru a se asigura că fabricarea, importul și distribuția pe teritoriul lor a substanțelor active, inclusiv a substanțelor active care sunt destinate exportului, respectă buna practică de fabricație și bunele practici de distribuție pentru substanțele active.

(2) Substanțele active se importă numai în cazul în care sunt îndeplinite următoarele condiții:

(a) substanțele active au fost fabricate în conformitate cu standarde privind buna practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele prevăzute de Uniune în conformitate cu articolul 47 al treilea paragraf; și

(b) substanțele active sunt însoțite de confirmarea scrisă din partea autorității competente din țara terță exportatoare potrivit căreia:

(i) standardele privind buna practică de fabricație aplicabile fabricii care produce substanța activă exportată sunt cel puțin echivalente cu cele prevăzute de Uniune în conformitate cu articolul 47 al treilea paragraf;

(ii) fabrica respectivă este supusă unor controale periodice, stricte și transparente și măsurilor de aplicare eficace a bunelor practici de fabricație, inclusiv inspecții repetate și neanunțate, astfel încât să se garanteze o protecție a sănătății publice cel puțin echivalentă cu cea din Uniune; și

▼M11

(iii) în cazul în care se descoperă cazuri de nerespectare, informaţiile cu privire la aceste constatări sunt furnizate fără întârziere Uniunii de către ţara terţă exportatoare.

Confirmarea scrisă nu aduce atingere obligaţiilor prevăzute la articolul 8 și la articolul 46 litera (f).

(3) Cerinţa prevăzută la alineatul (2) litera (b) nu se aplică în cazul în care ţara exportatoare se află pe lista prevăzută la articolul 111b.

(4) În mod excepţional, în cazul în care este necesar să se asigure disponibilitatea medicamentelor, atunci când o fabrică unde se produce o substanţă activă pentru export a fost inspectată de un stat membru și s-a constatat că respectă principiile și orientările de bună practică de fabricaţie prevăzute în conformitate cu articolul 47 al treilea paragraf, orice stat membru poate renunţa la cerinţa prevăzută la alineatul (2) litera (b) din prezentul articol pentru o perioadă care nu depășește validitatea certificatului de bună practică de fabricaţie. Statele membre care utilizează posibilitatea de a renunţa informează Comisia cu privire la aceasta.

▼B

Articolul 47

▼M15

Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 121a pentru a completa prezenta directivă prin precizarea principiilor și a orientărilor privind bunele practici de fabricaţie pentru medicamente, menţionate la articolul 46 litera (f).

▼B

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

▼M11

Comisia adoptă prin acte delegate, în conformitate cu articolul 121a și cu respectarea condiţiilor prevăzute la articolele 121b și 121c, principiile și orientările de bună practică de fabricaţie pentru substanţele active menţionate la articolul 46 litera (f) primul paragraf și la articolul 46b.

Comisia adoptă principiile de bună practică de distribuţie pentru substanţele active folosite menţionate la articolul 46 litera (f) primul paragraf sub formă de orientări.

Comisia adoptă orientările privind evaluarea formalizată a riscurilor pentru identificarea bunelor practici de fabricaţie corespunzătoare pentru excipienţi menţionată la articolul 46 litera (f) al doilea paragraf.

Articolul 47a

(1) Elementele de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o) nu se îndepărtează și nu se acoperă, parţial sau total, decât dacă sunt îndeplinite următoarele condiţii:

(a) înainte de îndepărtarea sau acoperirea, totală sau parţială, a elementelor de siguranţă menţionate, titularul autorizaţiei de fabricaţie verifică dacă medicamentul respectiv este autentic și dacă nu a fost modificat ilicit;

▼M11

(b) titularul autorizației de fabricație respectă dispozițiile articolului 54 litera (o) prin înlocuirea elementelor de siguranță menționate cu elemente de siguranță echivalente în ceea ce privește posibilitatea de a verifica autenticitatea, identitatea și de a furniza dovezi privind modificarea ilicită a medicamentului. O astfel de înlocuire se efectuează fără a deschide ambalajul direct în sensul definiției de la articolul 1 punctul 23.

Elementele de siguranță sunt considerate echivalente, dacă:

(i) respectă cerințele prevăzute în actele delegate adoptate în temeiul articolului 54a alineatul (2); și

(ii) sunt la fel de eficiente în a permite verificarea autenticității și identificarea medicamentelor și în a furniza probe ale modificării ilicite a medicamentelor;

(c) înlocuirea elementelor de siguranță se realizează în conformitate cu buna practică de fabricație aplicabilă medicamentelor; și

(d) înlocuirea elementelor de siguranță face obiectul supravegherii de către autoritatea competentă.

(2) Titularii de autorizații de fabricație, inclusiv cei care desfășoară activitățile menționate la alineatul (1), sunt considerați a fi producători și, prin urmare, sunt răspunzători pentru daune în cazurile și în condițiile prevăzute în Directiva 85/374/CEE.

▼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).

▼M16

(3) În cazul în care autorizația de introducere pe piață este acordată de autoritatea competentă din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord, persoana calificată menționată la alineatul (1) poate avea reședința și își poate desfășura activitatea în alte părți ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord. Prezentul alineat nu se aplică în cazul în care titularul autorizației de fabricație are deja la dispoziție o persoană calificată care își are reședința și își desfășoară activitatea în Uniune la 20 aprilie 2022.

▼B

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.

▼B

Cu toate acestea, este recunoscută și o durată minimă de studii universitare de trei ani și jumătate, cu condiţia 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 puţin 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 condiţiile referitoare la durată menţionate în al doilea paragraf, cu condiţia 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 puţin 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 compoziţiei și al efectelor substanţelor active naturale de origine vegetală și animală).

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

În măsura în care anumite diplome, certificate sau alte titluri de calificare oficiale, menţionate 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 cunoștinţe adecvate în disciplinele respective.

(3) Persoana calificată trebuie să fi acumulat o experienţă practică de cel puţin doi ani în una sau mai multe întreprinderi autorizate pentru fabricarea medicamentelor, în activităţi de analiză calitativă a medicamentelor și de analiză cantitativă a substanţelor active, precum și în activităţi de testare și control necesare pentru asigurarea calităţii medicamentelor.

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

▼B

Articolul 50

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

(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 ştiinţifică care să îi permită să desfășoare activităţile persoanei menţionate la articolul 48 în conformitate cu legislaţia 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 menţionate la articolul 48, cu condiţia să fi desfășurat în prealabil, înainte de 21 mai 1985, timp de cel puţin doi ani, în una sau mai multe dintre întreprinderile autorizate pentru fabricaţie, activităţile următoare: supravegherea producţiei sau și/sau analiza calitativă și cantitativă a substanţelor active, precum și, testele și controalele necesare pentru asigurarea calităţii medicamentelor, sub directa autoritate a persoanei menţionate la articolul 48.

În cazul în care persoana în cauză a acumulat experienţa practică menţionată în primul paragraf înainte de 21 mai 1965, este necesar să efectueze încă un an de experienţă practică, în conformitate cu condiţiile menţionate în primul paragraf, și chiar înainte de desfășurarea acestor activităţi.

Articolul 51

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că persoana calificată menţionată la articolul 48, fără a se aduce atingere relaţiei acesteia cu titularul autorizaţiei de fabricaţie, este responsabilă, în contextul procedurilor menţionate 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 legislaţia în vigoare în statul membru respectiv și în conformitate cu condiţiile autorizaţiei de introducere pe piaţă;

▼M4

(b) în cazul medicamentelor provenind din ţări terţe, indiferent dacă medicamentul a fost sau nu fabricat în Comunitate, fiecare lot de producţie a fost supus într-un stat membru unei analize calitative complete, unei analize cantitative vizând cel puţin toate substanţele active, precum și tuturor celorlalte teste și verificări necesare pentru asigurarea calităţii medicamentelor în conformitate cu cerinţele autorizaţiei de introducere pe piaţă.

▼M11

În cazul medicamentelor destinate introducerii pe piaţă în Uniune, persoana calificată menţionată la articolul 48 se asigură că elementele de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o) au fost aplicate pe ambalaj.

▼B

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

▼B

(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.

▼M11

Articolul 52a

(1) Importatorii, producătorii și distribuitorii de substanțe active care sunt stabiliți în Uniune își înregistrează activitatea la autoritatea competentă a statului membru în care sunt stabiliți.

(2) Formularul de înregistrare include cel puțin următoarele informații:

(i) numele sau denumirea companiei și adresa permanentă;

(ii) substanțele active care urmează a fi importate, fabricate sau distribuite;

(iii) informații privind spațiile și echipamentele tehnice pentru activitatea acestora.

(3) Persoanele menționate la alineatul (1) depun formularul de înregistrare la autoritatea competentă cu cel puțin 60 de zile înainte de data preconizată pentru începerea activității.

(4) Pe baza unei evaluări a riscurilor, autoritatea competentă poate decide să facă o inspecție. În cazul în care autoritatea competentă notifică solicitantului în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare că va avea loc o inspecție, solicitantul nu își începe activitatea înainte ca autoritatea competentă să îi notifice acordul său în acest sens. În cazul în care, în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare, autoritatea competentă nu a notificat solicitantul că va avea loc o inspecție, solicitantul poate începe activitatea.

▼M11

(5) Persoanele menţionate la alineatul (1) transmit anual autorităţii competente o listă a modificărilor care au avut loc în ceea ce privește informaţiile furnizate în formularul de înregistrare. Orice modificare care ar putea avea un impact asupra calităţii sau a siguranţei substanţelor active fabricate, importate sau distribuite se notifică imediat.

(6) Persoanele menţionate la alineatul (1) care și-au început activitatea înainte de 2 ianuarie 2013 depun formularul de înregistrare la autoritatea competentă până la 2 martie 2013.

(7) Statele membre introduc informaţiile furnizate în conformitate cu alineatul (2) de la prezentul articol în baza de date a Uniunii menţionată la articolul 111 alineatul (6).

(8) Prezentul articol nu aduce atingere articolului 111.

Articolul 52b

(1) Sub rezerva articolului 2 alineatul (1) și fără a aduce atingere titlului VII, statele membre iau măsurile necesare pentru a preveni punerea în circulaţie a medicamentelor care sunt introduse în Uniune, dar nu sunt destinate punerii în circulaţie în Uniune, în cazul în care există motive suficiente pentru a suspecta că aceste produse sunt falsificate.

(2) Pentru a stabili care sunt măsurile necesare prevăzute la alineatul (1) de la prezentul articol, Comisia poate adopta, prin acte delegate, în conformitate cu articolul 121a și cu respectarea condiţiilor prevăzute la articolele 121b și 121c, măsuri care completează dispoziţiile alineatului (1) de la prezentul articol în ceea ce privește criteriile care trebuie analizate și verificările care trebuie întreprinse atunci când se evaluează dacă medicamentele introduse în Uniune care nu sunt destinate a fi introduse pe piaţă ar putea fi falsificate.

▼B

Articolul 53

Dispoziţiile 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 informaţiile următoare:

▼M4

(a) denumirea medicamentului urmată de concentraţie și forma farmaceutică și, după caz, menţionarea celor cărora le este destinat (nou-născuţi, copii sau adulţi); în cazul în care medicamentul conţine până la trei substanţe active, este inclusă denumirea comună internaţională (DCI) sau, în cazul în care nu există, denumirea comună;

▼B

(b) substanţele active exprimate calitativ și cantitativ pe unitate de doză sau în funcţie de forma de administrare pentru un volum sau o greutate dată, utilizând denumirile lor comune;

(c) forma farmaceutică și conţinutul produsului exprimat în greutate, volum sau număr de doze ale medicamentului;

(d) o listă a excipienţilor cunoscuţi ca având o acţiune recunoscută sau un efect recunoscut și incluși în ►M4 orientări indicaţii 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 declaraţi toţi excipienţii;

▼M4

(e) modul de administrare și, după caz, calea de administrare. Se prevede un spaţiu 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 atenţionare specială, dacă aceasta este necesară, pentru medicament;

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

(i) precauţii speciale de conservare, după caz;

▼M4

(j) măsuri speciale de precauţie 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 autorizaţiei de introducere pe piaţă și, după caz, numele reprezentantului desemnat de titular pentru a-l reprezenta;

▼B

(l) numărul autorizaţiei de introducere pe piaţă a medicamentului;

(m) numărul lotului de fabricaţie;

▼M4

(n) în cazul medicamentelor care nu se eliberează pe bază de reţetă, instrucţiuni de folosire;

▼M11

(o) pentru medicamente, altele decât produsele radiofarmaceutice menţionate la articolul 54a alineatul (1), elemente de siguranţă care să permită distribuitorilor angro și persoanelor autorizate sau îndreptăţite să furnizeze medicamente populaţiei:

— să verifice autenticitatea medicamentului; și

— să identifice pachetele individuale,

precum și un dispozitiv care să permită să se verifice dacă ambalajul exterior a fost modificat ilicit.

▼**M11**

Articolul 54a

(1) Medicamentele care se eliberează pe bază de prescripţie medicală au elementele de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o), cu excepţia cazului în care sunt incluse în lista întocmită în conformitate cu alineatul (2) litera (b) de la prezentul articol.

Medicamentele care nu se eliberează pe bază de prescripţie medicală nu au elementele de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o), cu excepţia cazului în care sunt incluse în lista întocmită în conformitate cu alineatul (2) litera (b) de la prezentul articol după evaluarea riscului de falsificare pe care îl prezintă.

(2) Comisia adoptă, prin acte delegate, în conformitate cu articolul 121a și cu respectarea condiţiilor prevăzute la articolele 121b și 121c, măsuri de completare a dispoziţiilor de la articolul 54 litera (o) în scopul de a stabili normele detaliate pentru elementele de siguranţă prevăzute la articolul 54 litera (o).

Actele delegate menţionate prevăd:

(a) caracteristicile și specificaţiile tehnice ale identificatorului unic al elementelor de siguranţă prevăzute la articolul 54 litera (o) care permite verificarea autenticităţii medicamentului și identificarea pachetelor individuale. La stabilirea elementelor de siguranţă se acordă atenţia cuvenită raportului costuri/eficacitate;

(b) listele cu medicamente sau categorii de medicamente care, în cazul medicamentelor care sunt eliberate pe bază de prescripţie medicală, nu au elemente de siguranţă și, în cazul medicamentelor care nu sunt eliberate pe bază de prescripţie medicală, au elementele de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o). Listele menţionate pot fi realizate având în vedere riscul de falsificare și cel determinat de falsificare referitor la medicamente sau categoriile de medicamente. În acest sens, se vor aplica cel puţin următoarele criterii:

(i) preţul și volumul de vânzări al medicamentului;

(ii) numărul și frecvenţa cazurilor anterioare de medicamente falsificate raportate în Uniune și în ţări terţe și evoluţia numărului și frecvenţei unor astfel de cazuri până în prezent;

(iii) caracteristicile specifice ale medicamentelor în cauză;

(iv) gravitatea afecţiunilor prevăzute a fi tratate;

(v) alte potenţiale riscuri pentru sănătatea publică;

(c) procedurile pentru notificarea Comisiei prevăzute la alineatul (4) și un sistem rapid de evaluare și de decizie cu privire la astfel de notificări în scopul aplicării literei (b);

(d) modalităţile de verificare a elementelor de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o) de către producători, distribuitori, farmaciști și persoanele autorizate sau îndreptăţite să furnizeze medicamente către populaţie și de către autorităţile competente. Modalităţile menţionate permit verificarea autenticităţii fiecărui pachet furnizat conţinând medicamente care prezintă elemente de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o) și determină sfera unei astfel de verificări. Atunci când se stabilesc aceste modalităţi, se ţine seama de caracteristicile specifice ale lanţurilor de aprovizionare din statele membre și de necesitatea de a se asigura că impactul măsurilor de verificare asupra diverșilor actori din lanţul de aprovizionare este proporţionat;

▼M11

(e) dispoziţii privind crearea, gestionarea și accesibilitatea sistemului de repertorii în care sunt păstrate informaţiile privind elementele de siguranţă, care să permită verificarea autenticităţii și identificarea medicamentelor, în conformitate cu articolul 54 litera (o). Costurile sistemelor de repertorii sunt suportate de titularii de autorizaţii de fabricaţie pentru medicamente care prezintă elemente de siguranţă.

(3) La adoptarea măsurilor menţionate la alineatul (2), Comisia ţine cont în mod corespunzător cel puţin de elementele următoare:

(a) protecţia datelor personale, conform dispoziţiilor din legislaţia Uniunii;

(b) interesele legitime de protecţie a informaţiilor comerciale cu caracter de confidenţial;

(c) proprietatea și confidenţialitatea datelor generate de utilizarea elementelor de siguranţă; și

(d) raportul cost-eficacitate al măsurilor.

(4) Autorităţile naţionale competente notifică Comisia cu privire la medicamentele care nu se eliberează pe bază de prescripţie medicală și care, în opinia lor, prezintă riscuri de falsificare și pot transmite informaţii Comisiei cu privire la medicamentele care, în opinia lor, nu prezintă riscuri în conformitate cu criteriile enumerate la alineatul (2) litera (b) din prezentul articol.

(5) În scopul rambursării sau al farmacoviglenţei, un stat membru poate extinde sfera de aplicare a identificatorului unic menţionat la articolul 54 litera (o) la orice medicament care se eliberează pe bază de prescripţie medicală sau face obiectul unor rambursări.

În scopuri legate de rambursare, farmacovigilenţă și farmaco-epidemiologie, un stat membru poate utiliza informaţiile conţinute în sistemul de repertorii menţionat la alineatul (2) litera (e) din prezentul articol.

În scopuri legate de siguranţa pacienţilor, un stat membru poate extinde domeniul de aplicare al dispozitivului de protecţie împotriva modificărilor ilicite menţionat la articolul 54 litera (o) la orice medicament.

▼B

Articolul 55

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

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

▼M4

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

▼B

— numele titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă a produsului;

— data expirării;

— numărul lotului.

▼B

(3) Pe ambalajele directe de dimensiuni mici, pe care nu pot fi menţionate informaţiile prevăzute la articolele 54 și 62, trebuie să fie înscrise cel puţin următoarele informaţii:

▼M4

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

▼B

— modul de administrare;

— data expirării;

— numărul lotului;

— conţinutul exprimat în greutate, volum sau unităţi.

Articolul 56

Informaţiile prevăzute la articolele 54, 55 și 62 trebuie să fie ușor de citit și de înţeles 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 autorizaţiei de introducere pe piaţă ia măsuri pentru ca prospectul însoţitor să fie disponibil, la cererea organizaţiilor de pacienţi, în formate adecvate pentru nevăzători și cei cu vederea afectată parţial.

▼B

Articolul 57

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

— preţului medicamentului;

— condiţiilor de compensare de către organismele de asigurări sociale;

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

▼M11

— autenticitatea și identificarea în conformitate cu articolul 54a alineatul (5).

▼M4

Pentru medicamentele autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, statele membre respectă, la aplicarea prezentului articol, indicaţiile 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 excepţia cazului în care toate informaţiile cerute la articolele 59 și 62 figurează direct pe ambalajul exterior sau pe ambalajul direct.

▼M4

Articolul 59

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

(a) pentru identificarea medicamentului:

(i) denumirea medicamentului urmată de concentraţie şi de forma farmaceutică şi, după caz, menţionarea celor cărora le este destinat (nou-născuţi, copii sau adulţi). Denumirea comună se include în cazul în care medicamentul conţine numai o singură substanţă activă şi în cazul în care denumirea este o denumire inventată;

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

(b) indicaţiile terapeutice;

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

(i) contraindicaţii;

(ii) măsuri adecvate de precauţie la utilizare;

(iii) forme de interacţiune cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune (de ex. alcool, tutun, alimente) care pot afecta acţiunea medicamentului;

(iv) avertismente speciale;

(d) instrucţiunile necesare şi obişnuite pentru o bună utilizare, în special:

(i) dozajul,

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

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

şi, după caz, în funcţie 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 urgenţă);

(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;

▼M10

(e) o descriere a reacţiilor adverse care pot apărea în timpul utilizării normale a medicamentului şi, dacă este cazul, acţiunile de întreprins în acest caz.

▼M4

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

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

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

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

(iv) compoziţia calitativă completă (în substanţe active și excipienţi) și compoziţia cantitativă în substanţe active, utilizând denumiri comune, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;

(v) forma farmaceutică și conţinutul în greutate, volum sau unităţi de concentraţie, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;

(vi) numele și adresa titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă și, după caz, numele reprezentanţilor săi desemnaţi în statele membre;

(vii) numele și adresa producătorului;

(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 însoţitor a fost revizuit ultima dată.

▼M10

Pentru medicamentele incluse în lista menţionată la articolul 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, se include următoarea menţiune suplimentară: „Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare”. Această menţiune este precedată de simbolul negru menţionat la articolul 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și este urmată de o notă explicativă standard corespunzătoare.

În cazul tuturor medicamentelor se include un text standard care solicită pacienţilor în mod explicit să comunice orice reacţie adversă suspectată doctorului, farmacistului sau cadrului medical care se ocupă de aceștia sau direct sistemului naţional de raportare spontană menţionat la articolul 107a alineatul (1), specificând diversele mijloace de raportare disponibile (raportare electronică, adresă poștală și/sau altele), în conformitate cu articolul 107a alineatul (1) al doilea paragraf.

▼M4

(2) Lista prevăzută la alineatul (1) litera (c) trebuie:

(a) să ţină seama de situaţia specifică a anumitor categorii de utilizatori (copii, femei însărcinate sau care alăptează, persoane în vârstă, persoane prezentând patologii specifice);

(b) să menţioneze, după caz, efectele posibile asupra capacităţii de a conduce sau de a utiliza mașini;

(c) să includă lista excipienţilor a căror cunoaștere este importantă pentru o utilizare sigură și eficientă a medicamentului și care sunt prevăzuţi în indicaţiile detaliate publicate în conformitate cu articolul 65.

▼M4

(3) Prospectul însoţitor reflectă rezultatele consultărilor cu grupurile ţintă de pacienţi, asigurându-se lizibilitatea, claritatea și uşurinţa folosirii.

▼M10

(4) Până la 1 ianuarie 2013, Comisia prezintă Parlamentului European și Consiliului un raport de evaluare cu privire la deficienţele curente identificate în rezumatele caracteristicilor produsului și în prospectul ce însoţește ambalajul, precum și cu privire la modalitatea în care acestea ar putea fi îmbunătăţite pentru a acoperi mai bine nevoile pacienţilor și ale cadrelor medicale. Dacă este cazul, pe baza raportului și după consultarea părţilor interesate relevante, Comisia prezintă propuneri pentru a îmbunătăţi lizibilitatea, prezentarea și conţinutul acestor documente.

▼B

Articolul 60

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

Articolul 61

▼M4

(1) Una sau mai multe machete ale ambalajului exterior și ale ambalajului direct al medicamentului, împreună cu proiectul prospectului însoţitor, se prezintă autorităţilor competente în materie de autorizare de introducere pe piaţă, în cazul în care autorizaţia de introducere pe piaţă este cerută. Rezultatele evaluărilor realizate în cooperare cu grupurile ţintă de pacienţi sunt de asemenea transmise autorităţii competente.

▼B

(2) Autoritatea competentă refuză autorizaţia de introducere pe piaţă în cazul în care etichetarea sau prospectul nu sunt conforme cu dispoziţiile prezentului titlu sau în cazul în care nu sunt conforme cu informaţiile 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 autorităţilor competente pentru autorizarea introducerii pe piaţă. În cazul în care autorităţile 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 autorizaţie de introducere pe piaţă 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 autorizaţiei de introducere pe piaţă.

Articolul 62

Ambalajul exterior și prospectul pot include simboluri sau pictograme având drept scop clarificarea anumitor informaţii menţionate la articolul 54 și la articolul 59 alineatul (1), precum și alte informaţii compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului care sunt utile ►M4 pentru pacient ◄ cu excluderea oricărui element de natură publicitară.

▼B

Articolul 63

▼M12

(1) Informaţiile enumerate la articolele 54, 59 și 62 pe care trebuie să le conţină etichetele sunt prezentate într-o limbă oficială sau în limbile oficiale ale statului membru pe a cărui piaţă este introdus medicamentul, în conformitate cu specificarea făcută de respectivul stat membru în scopul prezentei directive.

▼B

Primul paragraf nu împiedică inscripţionarea acestor informaţii în mai multe limbi, cu condiţia ca în toate limbile utilizate să apară aceleași informaţii.

▼M4

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

▼M12

(2) Prospectul însoţitor trebuie redactat și conceput astfel încât să fie clar și inteligibil, permiţând utilizatorilor să acţioneze în mod corespunzător, după caz cu ajutorul profesioniștilor din domeniul sănătăţii. Prospectul trebuie să fie ușor lizibil într-o limbă oficială sau în limbile oficiale ale statului membru pe a cărui piaţă este introdus medicamentul, în conformitate cu specificarea făcută de respectivul stat membru în scopul prezentei directive.

▼M4

Primul paragraf nu împiedică tipărirea prospectului însoţitor în mai multe limbi, cu condiţia ca aceleași informaţii să fie furnizate în toate limbile folosite.

▼M12

(3) În cazul în care medicamentul nu este destinat să fie livrat direct pacientului sau în cazul în care intervin probleme grave în ceea ce privește disponibilitatea medicamentului, autorităţile competente pot acorda, sub rezerva măsurilor pe care le consideră necesare pentru a proteja sănătatea umană, o derogare de la obligaţia ca anumite informaţii să apară pe etichetă și în prospect. Acestea pot acorda, de asemenea, o derogare integrală sau parţială de la obligaţia ca eticheta și prospectul să fie într-o limbă oficială sau în limbile oficiale ale statului membru pe a cărui piaţă este introdus medicamentul, în conformitate cu specificarea făcută de respectivul stat membru în scopul prezentei directive.

▼B

Articolul 64

În cazul în care nu sunt respectate dispoziţiile prezentului titlu, iar o comunicare adresată persoanei în cauză a rămas fără efect, autorităţile competente din statele membre pot suspenda autorizaţia de introducere pe piaţă, până când etichetarea și prospectul medicamentului în cauză se conformează cu cerinţele prezentului titlu.

▼M4

Articolul 65

Comisia, în consultare cu statele membre și părţile în cauză, elaborează și publică indicaţii detaliate privind în special:

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

(b) necesarul de informaţii specifice în cazul medicamentelor pentru care nu este nevoie de reţetă;

(c) lizibilitatea informaţiilor prevăzute pe etichetă și în prospectul însoţitor;

▼M4

(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.

▼B

Articolul 69

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

▼M4

— denumirea ştiinţifică a remediului sau remediilor urmată de gradul de diluţie, 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 ştiinţifice ale remediilor de pe etichetă pot fi completate cu o denumire inventată;

▼B

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

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

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

— forma farmaceutică;

— conţinutul formei de prezentare pentru vânzare;

— precauţii speciale de conservare, după caz;

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

— numărul lotului de fabricaţie;

— numărul de înregistrare;

— „medicament homeopat fără indicaţii 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:

— preţul medicamentului;

— condiţiile de compensare de către organismele de asigurări sociale.

TITLUL VI

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR

Articolul 70

(1) La acordarea unei autorizaţii de introducere pe piaţă, autorităţile competente specifică clasificarea medicamentului în:

— medicament care se eliberează pe bază de prescripţie medicală;

— medicament care se eliberează fără prescripţie medicală.

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

▼B

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

▼M4

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

▼B

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

▼M4

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

▼B

Articolul 71

(1) Medicamentele se eliberează pe bază de prescripţie 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

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

— conţin substanţe sau preparate ale acestora, a căror activitate și/sau ale căror reacţii adverse necesită investigaţii 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 prescripţie medicală specială, acestea iau în considerare următorii factori:

— medicamentul conţine, într-o cantitate care nu este exceptată, o substanţă clasificată ca substanţă narcotică sau psihotropă în înţelesul convenţiilor internaţionale în vigoare, cum ar fi convenţiile Organizaţiei Naţiunilor 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 dependenţă sau să fie utilizat abuziv în scopuri ilegale sau

— medicamentul conţine o substanţă care, din cauza noutăţii sau a proprietăţilor sale, ar putea fi considerată ca aparţinând grupului vizat la a doua liniuţă, ca măsură de precauţie.

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

— datorită caracteristicilor sale farmaceutice sau a noutăţii sale, ori în interesul sănătăţii publice, medicamentul este rezervat tratamentelor care pot fi urmate numai într-un mediu spitalicesc;

▼B

— medicamentul este utilizat în tratamentul bolilor care trebuie diagnosticate în mediu spitalicesc sau în instituţii care deţin echipamente de diagnosticare adecvate, chiar dacă administrarea și continuarea tratamentului pot fi desfășurate în altă parte sau

— medicamentul este destinat pacienţilor în ambulatoriu, dar utilizarea sa poate produce reacţii adverse foarte grave, care necesită o prescripţie medicală întocmită în funcţie de necesităţi 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) ţinând seama de:

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

(b) alte condiţii 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 prescripţie medicală.

Articolul 72

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

Articolul 73

Autorităţile competente întocmesc o listă a medicamentelor care se eliberează, pe teritoriul lor, pe bază de prescripţie medicală, specificând, după caz, categoria în care sunt clasificate. Autorităţile competente actualizează anual această listă.

▼M4

Articolul 74

În cazul în care se aduc la cunoștinţa autorităţilor competente elemente noi, acestea examinează și, după caz, modifică clasificarea unui medicament, aplicând criteriile enunţate 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 autorizaţie de introducere pe piaţă în vederea modificării clasificării aceleiași substanţe timp de un an de la data autorizării modificării iniţiale.

▼B

Articolul 75

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

TITLUL VII

▼M11

DISTRIBUȚIA ANGRO A MEDICAMENTELOR ȘI INTERMEDIEREA DE MEDICAMENTE

▼B

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.

▼M11

(3) Orice distribuitor care nu este titularul autorizației de introducere pe piață și care importă un medicament dintr-un alt stat membru își notifică intenția de a importa produsul titularului autorizației de introducere pe piață și autorității competente din statul membru în care medicamentul va fi importat. În ceea ce privește medicamentele pentru care nu s-a acordat o autorizație în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, notificarea autorității competente nu aduce atingere procedurilor suplimentare stipulate în legislația statului membru respectiv și taxelor ce trebuie achitate autorității competente pentru verificarea notificării.

(4) În cazul medicamentelor pentru care s-a acordat o autorizație în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, distribuitorul prezintă notificarea conform alineatului (3) de la prezentul articol titularului autorizației de introducere pe piață și agenției. Se achită agenției o taxă pentru verificarea respectării condițiilor stabilite în legislația Uniunii privind medicamentele și în autorizația de introducere pe piață.

▼B

Articolul 77

▼M11

(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 spațiile de pe teritoriile lor pentru care este valabilă.

▼B

(2) În cazul în care persoanele autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populație pot, în conformitate cu dreptul intern, să desfășoare și activități de distribuție angro, aceste persoane trebuie să facă obiectul autorizării prevăzute la alineatul (1).

▼B

(3) Deţinerea unei autorizaţii de fabricaţie include autorizarea de a distribui angro medicamentele la care face referire această autorizaţie. Deţinerea unei autorizaţii de a desfăşura activitatea de distribuţie angro de medicamente nu îl exceptează pe titular de la obligaţia de a deţine o autorizaţie de fabricaţie şi de a se conforma condiţiilor stabilite în acest sens, chiar şi atunci când activitatea de fabricaţie sau cea de import este secundară.

▼M11

(4) Statele membre introduc informaţiile privind autorizaţiile menţionate la alineatul (1) de la prezentul articol în baza de date a Uniunii menţionată la articolul 111 alineatul (6). La cererea Comisiei sau a oricărui stat membru, statele membre furnizează toate informaţiile corespunzătoare privind autorizaţiile individuale pe care le-au acordat în conformitate cu alineatul (1) de la prezentul articol.

(5) Verificările persoanelor autorizate să desfăşoare activitatea de distribuţie angro de medicamente şi inspectarea sediilor acestora se efectuează sub responsabilitatea statului membru care a acordat autorizaţia pentru sediile aflate pe teritoriul său.

▼B

(6) Statul membru care a acordat autorizaţia menţionată la alineatul (1) suspendă sau revocă această autorizaţie atunci când nu mai sunt îndeplinite condiţiile 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 deţine o autorizaţie acordată de alt stat membru în condiţiile alineatului (1) nu îndeplinește sau nu mai îndeplinește condiţiile 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 autorizaţie de distribuţie 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 informaţiile necesare privind condiţiile de autorizare. În cazul în care autoritatea își exercită această opţiune, perioada prevăzută la primul paragraf este suspendată până la furnizarea datelor suplimentare necesare.

Articolul 79

Pentru a obţine autorizaţia de distribuţie, solicitanţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe minime:

(a) trebuie să dispună de spaţii, instalaţii și echipamente adecvate și corespunzătoare, pentru a se asigura conservarea și distribuţia corespunzătoare a medicamentelor;

▼B

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

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

Articolul 80

Titularii autorizaţiei de distribuţie trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe minime:

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

(b) trebuie să își procure medicamente numai de la persoane care deţin, la rândul lor, autorizaţia de distribuţie sau care sunt exceptate de la obţinerea acestei autorizaţii în conformitate cu articolul 77 alineatul (3);

(c) trebuie să furnizeze medicamente numai persoanelor care deţin, la rândul lor, autorizaţie de distribuţie sau care sunt autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populaţie în statul membru în cauză;

▼M11

(ca) trebuie să verifice că medicamentele pe care le-au recepţionat nu sunt falsificate, verificând elementele de siguranţă de pe ambalajul exterior, în conformitate cu cerinţele prevăzute în actele delegate menţionate la articolul 54a alineatul (2);

▼B

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

▼M11

(e) trebuie să ţină o evidenţă sub forma facturilor de vânzare/cumpărare sau în format electronic, ori sub orice altă formă, înregistrând pentru orice tranzacţie de intrare, ieșire sau intermediere de medicamente cel puţin următoarele informaţii:

— data;

— denumirea medicamentului;

— cantitatea primită, furnizată sau intermediată;

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

— numărul lotului de medicamente, cel puţin pentru produsele care prezintă elementele de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o);

▼B

(f) trebuie să păstreze evidenţa prevăzută la litera (e) la dispoziţia autorităţilor competente, în scopul inspecţiilor, pe o perioadă de cinci ani;

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

▼M11

(h) trebuie să menţină un sistem al calităţii care prevede responsabilităţile, procedurile și măsurile de gestionare a riscurilor legate de activităţile lor;

(i) trebuie să informeze imediat autoritatea competentă și, după caz, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă cu privire la medicamentele pe care le recepţionează sau care le sunt oferite și în legătură cu care constată sau pe care le suspectează că sunt falsificate.

În sensul literei (b), în cazul în care medicamentul este obţinut de la un alt distribuitor angro, titularii autorizaţiei de distribuţie angro trebuie să verifice respectarea principiilor și orientărilor de bune practici de distribuţie de către distribuitorul angro care furnizează medicamentul. Aceasta include verificarea dacă distribuitorul angro care furnizează medicamentul deţine o autorizaţie de distribuţie angro.

În cazul în care medicamentul este obţinut de la producător sau importator, titularii autorizaţiei de distribuţie angro trebuie să verifice dacă producătorul sau importatorul deţine o autorizaţie de fabricaţie.

În cazul în care medicamentul este obţinut prin intermediere, titularii autorizaţiei de distribuţie angro trebuie să verifice dacă intermediarii implicaţi îndeplinesc cerinţele prevăzute în prezenta directivă.

▼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 autorizaţii de distribuţie acordate de un alt stat membru nici o obligaţie, în special obligaţii de serviciu public, mai strictă decât cele impuse persoanelor pe care ele însele le-au autorizat să exercite activităţi echivalente.

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

Normele de punere în aplicare a prezentului articol ar trebui, de asemenea, să fie justificate de raţiuni de protecţie a sănătăţii publice și să fie proporţionale cu obiectivul acestei protecţii, în conformitate cu normele tratatului, în special cele privind libera circulaţie a mărfurilor și concurenţa.

▼B

Articolul 82

Pentru toate furnizările de medicamente către o persoană autorizată sau abilitată să elibereze medicamente către populaţie 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;

▼M11

— numărul lotului de medicamente, cel puţin pentru produsele care prezintă elementele de siguranţă menţionate la articolul 54 litera (o).

▼B

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că persoanele autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populaţie sunt capabile să furnizeze informaţiile necesare pentru trasabilitatea căii de distribuţiei a fiecărui medicament.

Articolul 83

Dispoziţiile prezentului titlu nu împiedică aplicarea unor condiţii mai restrictive stabilite de statele membre pentru distribuţia angro pe teritoriul lor de:

— substanţe narcotice sau psihotrope;

— medicamente pe bază de sânge;

— medicamente imunologice;

— produse radiofarmaceutice.

▼M4

Articolul 84

Comisia publică orientări privind buna practică de distribuţie. 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.

▼M12

Articolul 85a

În cazul distribuţiei angro de medicamente în ţări terţe, articolul 76 și articolul 80 primul paragraf litera (c) nu se aplică. Mai mult, articolul 80 primul paragraf literele (b) și (ca) nu se aplică în cazul în care un produs este primit direct dintr-o ţară terţă, fără a fi importat. Totuși, în cazul respectiv, distribuitorii angro se asigură că medicamentele sunt obţinute doar de la persoane care sunt autorizate sau îndreptăţite să furnizeze medicamente în conformitate cu dispoziţiile legale și administrative aplicabile din ţara terţă în cauză. Atunci când furnizează medicamente unor persoane din ţări terţe, distribuitorii angro se asigură că medicamentele sunt furnizate doar unor persoane care sunt autorizate sau îndreptăţite să primească medicamente pentru distribuţie angro sau către public în conformitate cu dispoziţiile legale și administrative aplicabile din ţara terţă în cauză. Cerinţele prevăzute la articolul 82 se aplică furnizării de medicamente către persoane din ţări terţe autorizate sau îndreptăţite să furnizeze medicamente către populaţie.

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

▼M11

Articolul 85b

(1) Persoanele care intermediază medicamente se asigură că medicamentele intermediate fac obiectul unei autorizaţii de introducere pe piaţă acordată conform Regulamentului (CE) nr. 726/2004 sau de către autorităţile competente ale unui stat membru în conformitate cu prezenta directivă.

Persoanele care intermediază medicamente trebuie să aibă o adresă permanentă și date de contact în Uniune, astfel încât să permită identificarea exactă, localizarea, comunicarea și supravegherea activităţilor acestora de către autorităţile competente.

Cerinţele prevăzute la articolul 80 literele (d)-(i) se aplică *mutatis mutandis* intermedierii de medicamente.

(2) Pot să intermedieze medicamente doar persoanele înregistrate la autoritatea competentă din statul membru în care se află adresa permanentă menţionată la alineatul (1). Persoanele în cauză transmit cel puţin numele, denumirea comercială și adresa permanentă în scopul înregistrării. Acestea informează fără întârzieri nejustificate autoritatea competentă cu privire la orice modificări ale acestor informaţii.

Persoanele care intermediază medicamente și care și-au început activitatea înainte de 2 ianuarie 2013 se înregistrează la autoritatea competentă până la 2 martie 2013.

Autoritatea competentă introduce informaţiile menţionate la primul paragraf într-un registru care este disponibil publicului.

(3) Orientările menţionate la articolul 84 includ dispoziţii specifice privind intermedierea.

(4) Prezentul articol nu aduce atingere articolului 111. Inspecţiile menţionate la articolul 111 se realizează sub responsabilitatea statului membru în care este înregistrată persoana care intermediază medicamente.

În cazul în care o persoană care intermediază medicamente nu respectă cerinţele prevăzute la prezentul articol, autoritatea competentă poate decide să excludă acea persoană din registrul menţionat la alineatul (2). Autoritatea competentă notifică persoana în cauză.

TITLUL VIIA

VÂNZAREA LA DISTANŢĂ CĂTRE POPULAŢIE

Articolul 85c

(1) Fără a aduce atingere legislaţiei naţionale care interzice oferirea spre vânzare la distanţă către populaţie a medicamentelor care se eliberează pe bază de prescripţie medicală prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale, statele membre se asigură că medicamentele sunt oferite spre vânzare la distanţă către populaţie prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale, astfel cum sunt definite în Directiva 98/34/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 22 iunie 1998 referitoare la procedura de furnizare de informaţii în domeniul standardelor, reglementărilor tehnice și al normelor privind serviciile societăţii informaţionale ([1]), în următoarele condiţii:

(a) persoana fizică sau juridică care oferă medicamentul este autorizată sau are dreptul să furnizeze medicamente către populaţie și la distanţă, în conformitate cu legislaţia naţională a statului membru în care este stabilită persoana în cauză;

([1]) JO L 204, 21.7.1998, p. 37.

▼**M11**

(b) persoana menţionată la litera (a) a notificat statului membru în care este stabilită persoana în cauză cel puţin următoarele informaţii:

(i) numele sau denumirea comercială și adresa permanentă a punctului de lucru de unde sunt furnizate medicamentele respective;

(ii) data începerii activităţii de oferire de medicamente spre vânzare la distanţă către populaţie prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale;

(iii) adresa site-ului de Internet utilizat în acest scop și toate informaţiile relevante necesare pentru identificarea site-ului de Internet;

(iv) dacă este cazul, clasificarea în conformitate cu titlul VI a medicamentelor oferite spre vânzare la distanţă către populaţie prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale.

Dacă este cazul, informaţiile în cauză se actualizează;

(c) medicamentele respectă legislaţia naţională a statului membru de destinaţie în conformitate cu articolul 6 alineatul (1);

(d) fără a aduce atingere cerinţelor de informare prevăzute în Directiva 2000/31/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 8 iunie 2000 privind anumite aspecte juridice ale serviciilor societăţii informaţionale, în special ale comerţului electronic, pe piaţa internă (directiva privind comerţul electronic) ([1]), site-ul de Internet care oferă medicamentul conţine cel puţin:

(i) datele de contact ale autorităţii competente sau ale autorităţii notificate în temeiul literei (b);

(ii) o legătură hyperlink la site-ul de Internet menţionat la alineatul (4) din statul membru de stabilire;

(iii) logoul comun menţionat la alineatul (3), afișat clar pe fiecare pagină a site-ului de Internet care are legătură cu oferta de vânzare de medicamente la distanţă către populaţie. Logoul comun conţine o legătură hyperlink către poziţia în care este înscrisă persoana pe lista menţionată la alineatul (4) litera (c).

(2) Statele membre pot impune condiţii justificate de protecţie a sănătăţii publice pentru furnizarea cu amănuntul pe teritoriul lor de medicamente prin vânzarea la distanţă către populaţie prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale.

(3) Se creează un logo comun care să poată fi recunoscut în întreaga Uniune și care să permită identificarea statului membru în care este stabilită persoana care oferă medicamente spre vânzare la distanţă către public. Logoul respectiv este afișat în mod clar pe site-ul de Internet care oferă medicamente prin vânzare la distanţă către populaţie, în conformitate cu alineatul (1) litera (d).

Pentru a armoniza funcţionarea logoului comun, Comisia adoptă acte de punere în aplicare în ceea ce privește:

(a) cerinţele tehnice, electronice și criptografice pentru verificarea autenticităţii logoului comun;

([1]) JO L 178, 17.7.2000, p. 1.

▼M11

(b) designul pentru logoul comunitar.

Dacă este necesar, aceste acte se modifică pentru a se ţine seama de progresele tehnice și științifice. Respectivele acte de punere în aplicare se adoptă în conformitate cu procedura menţionată la articolul 121 alineatul (2).

(4) Fiecare stat membru creează un site de Internet care oferă cel puţin:

(a) informaţii privind legislaţia naţională aplicabilă oferirii de medicamente spre vânzare la distanţă către populaţie prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale, inclusiv informaţii referitoare la faptul că s-ar putea să existe diferenţe între statele membre în ceea ce privește clasificarea medicamentelor și condiţiile de furnizare a acestora;

(b) informaţii privind scopul logoului comun;

(c) lista persoanelor care oferă medicamente spre vânzare la distanţă către populaţie prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale în conformitate cu alineatul (1), precum și adresele site-urilor de Internet ale acestora;

(d) informaţii generale privind riscurile legate de medicamentele furnizate ilegal populaţiei prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale.

Acest site de Internet conţine o legătură hyperlink către site-ul de Internet menţionat la alineatul (5).

(5) Agenţia creează un site de Internet care furnizează informaţiile prevăzute la alineatul (4) literele (b) și (d), informaţii privind legislaţia Uniunii aplicabilă medicamentelor falsificate, precum și legături hyperlink către site-urile de Internet ale statelor membre menţionate la alineatul (4). Site-ul agenţiei menţionează explicit că site-urile naţionale conţin informaţii privind persoanele autorizate sau îndreptăţite să furnizeze medicamente populaţiei la distanţă prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale în respectivele state membre.

(6) Fără a aduce atingere Directivei 2000/31/CE și cerinţelor prevăzute în prezentul titlu, statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că persoanele, altele decât cele menţionate la alineatul (1), care oferă medicamente spre vânzare la distanţă către populaţie prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale și care își desfășoară activitatea pe teritoriul lor fac obiectul unor sancţiuni eficiente, proporţionale și cu efect disuasiv.

Articolul 85d

Fără a aduce atingere competenţelor statelor membre, în cooperare cu agenţia și cu autorităţile din statele membre, Comisia organizează sau promovează campanii de informare destinate publicului larg cu privire la pericolele prezentate de medicamentele falsificate. Campaniile respective sensibilizează publicul cu privire la riscurile implicate de medicamentele furnizate populaţiei ilegal la distanţă prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale, la funcţionarea logoului comun, la site-urile statelor membre și la site-ul agenţiei.

▼B

TITLUL VIII

PUBLICITATEA

Articolul 86

(1) În sensul prezentului titlu, „publicitatea pentru medicamente” include orice formă de informare la domiciliu, prin contact direct, activităţi 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;

— vizite ale reprezentanţilor 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 bonificaţii, în bani sau în natură, cu excepţia cazului în care acestea au o valoare simbolică;

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

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

(2) Dispoziţiile prezentului titlu nu reglementează următoarele:

— etichetarea şi prospectele însoţitoare, care fac obiectul dispoziţiilor titlului V;

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

— anunţurile cu caracter informativ şi materialele documentare cu privire la, de exemplu, schimbări ale ambalajului, atenţionări privind reacţiile adverse în cadrul precauţiilor generale de administrare a medicamentelor, cataloage comerciale şi liste de preţuri, cu condiţia să nu includă afirmaţii publicitare cu privire la medicament;

▼M4

— informaţii referitoare la sănătatea umană sau boli umane, cu condiţia 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 autorizaţie de introducere pe piaţă în conformitate cu dreptul comunitar.

▼B

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

(3) Publicitatea pentru un medicament trebuie:

— să încurajeze utilizarea raţională a medicamentului, prin prezentarea obiectivă a acestuia și fără a-i exagera calităţile 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 prescripţii medicale, în conformitate cu dispoziţiile titlului VI;

(b) conţin substanţe definite drept psihotrope sau narcotice de convenţiile internaţionale, precum convenţiile Organizaţiei Naţiunilor Unite din 1961 și 1971.

(2) Pot face obiectul publicităţii destinate publicului larg acele medicamente care prin compoziţia și obiectivul lor sunt destinate și concepute a fi utilizate fără intervenţia unui medic în ceea ce privește 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) Interdicţia prevăzută la alineatul (1) nu se aplică campaniilor de vaccinare efectuate de către societăţile din domeniu și aprobate de autorităţile competente ale statelor membre.

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

(6) Statele membre interzic distribuţia directă de medicamente către public de către societăţile din domeniu în scopuri promoţionale.

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 organizaţiilor de pacienţi și de consumatori, a organizaţiilor de medici și de farmaciști, a statelor membre și a altor părţi interesate, un raport privind practicile actuale în domeniul comunicării de informaţii – în special pe Internet – și privind riscurile și avantajele acestora pentru pacienţi.

▼M4

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 puţin următoarele informaţii:

▼M4

— denumirea medicamentului, precum și denumirea comună, în cazul în care medicamentul conţine o singură substanţă activă;

▼B

— informaţiile necesare pentru utilizarea corectă a medicamentului;

— o invitaţie explicită și lizibilă de a citi cu atenţie instrucţiunile 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 dispoziţiilor alineatului (1), numai denumirea medicamentului sau denumirea sa comună internaţională, în cazul în care aceasta există, sau marca comercială a medicamentului, în cazul în care scopul urmărit este exclusiv acela de a-l ţine în atenţia publicului.

▼B

Articolul 90

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

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

(b) să sugereze că efectele administrării medicamentului sunt garantate, nu sunt însoţite de reacţii 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 îmbunătăţită 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 interdicţie nu se aplică campaniilor de vaccinare menţionate 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 știinţă, a profesioniștilor din domeniul sănătăţii sau a unor persoane care nu intră în categoriile anterioare dar care, datorită celebrităţii lor, ar putea încuraja consumul de medicamente;

▼B

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

(h) să sugereze că siguranţa 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 afirmaţii privind vindecarea, în termeni necorespunzători, alarmanţi sau înşelători;

(k) să utilizeze, într-un mod inadecvat, alarmant sau înşelător, reprezentări vizuale care prezintă modificările organismului uman provocate de boli sau leziuni, sau acţiunea unui medicament asupra organismului uman sau unor părţi 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:

— informaţii esenţiale 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 preţul de vânzare sau preţul orientativ al diferitelor forme de prezentare, precum și condiţiile 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 competenţa să prescrie sau să furnizeze astfel de produse poate include, fără să aducă atingere dispoziţiilor alineatului (1), numai denumirea medicamentului sau denumirea sa comună internaţională, în cazul în care aceasta există, sau marca comercială a medicamentului, în cazul în care scopul urmărit este exclusiv acela de a-l ţine în atenţia publicului.

▼B

Articolul 92

(1) Orice documentaţie 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 puţin informaţiile enumerate la articolul 91 alineatul (1) și să precizeze data la care documentaţia a fost redactată sau revizuită ultima oară.

(2) Toate informaţiile cuprinse în documentaţia menţionată 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 publicaţii medicale sau din alte lucrări ştiinţifice, în scopul de a fi utilizate în documentaţia menţionată la alineatul (1), trebuie să fie reproduse cu fidelitate și cu indicarea exactă a sursei.

▼B

Articolul 93

(1) Reprezentanţii de vânzări medicali trebuie să fie pregătiţi în mod adecvat de către societatea care îi angajează și trebuie să deţină suficiente cunoștinţe științifice pentru a putea oferi informaţii precise și cât mai complete cu privire la medicamentele pe care le promovează.

(2) În cursul fiecărei vizite, reprezentanţii de vânzări medicali trebuie să furnizeze persoanelor vizitate sau să le pună la dispoziţie rezumatele caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament pe care îl prezintă, împreună cu, în cazul în care legislaţia statului membru o permite, informaţii privind preţul și condiţiile de compensare menţionate la articolul 91 alineatul (1).

(3) Reprezentanţii de vânzări medicali prezintă serviciului științific menţionat la articolul 98 alineatul (1) orice informaţii cu privire la utilizarea medicamentelor pe care le promovează, cu referire în special la orice reacţii 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 excepţia 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 sănătăţii.

▼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 preţuri, adaosuri și reduceri nu sunt afectate de alineatele (1), (2) și (3).

▼M4

Articolul 95

Dispoziţiile articolului 94 alineatul (1) nu împiedică manifestarea ospitalităţii, 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 sănătăţii.

▼B

Articolul 96

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

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

▼B

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

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

▼M4

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

▼B

(e) fiecare mostră să aibă inscripţionată menţiunea „mostră medicală gratuită – nu este destinată vânzării” sau cu alte cuvinte care să aibă același înţeles;

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

(g) nu pot fi furnizate mostre de medicamente care conţin substanţe psihotrope sau narcotice în înţelesul convenţiilor internaţionale, cum ar fi convenţiile Organizaţiei Naţiunilor Unite din 1961 și 1971.

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

Articolul 97

(1) Statele membre se asigură că există metode adecvate și eficiente de monitorizare a publicităţii pentru medicamente. Aceste metode, care se pot stabili pe baza unui sistem de control prealabil, trebuie să includă în orice caz dispoziţii legale care să prevadă că persoanele sau organizaţiile 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 acţiuni în justiţie împotriva acestor forme de publicitate sau le pot aduce la cunoștinţa unei autorităţi administrative competente să decidă cu privire la astfel de sesizări sau să iniţieze proceduri legale corespunzătoare.

(2) În conformitate cu dispoziţiile legale menţionate la alineatul (1), statele membre conferă instanţelor judecătorești sau autorităţilor administrative competenţe care să le permită, în cazurile în care consideră că aceste măsuri sunt necesare, ţinând seama de toate interesele implicate, în special interesul public:

— să ordone încetarea publicităţii înșelătoare sau să declanșeze procedurile legale necesare pentru a obţine un ordin de încetare a unei astfel de publicităţi sau

— 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 obţine un ordin de interdicţie a acestei publicări,

chiar fără o dovadă a unei pierderi sau prejudiciu efective sau a intenţiei sau a neglijenţei din partea autorului publicităţii.

(3) Statele membre prevăd luarea măsurilor menţionate 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 opţiuni stabilite în primul paragraf să o aleagă.

▼B

(4) În vederea eliminării efectelor persistente ale publicității înșelătoare a cărei încetare a fost ordonată printr-o decizie definitivă, statele membre pot conferi instanţelor judecătorești sau autorităţilor administrative competenţe care să le permită:

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

— să ceară în plus publicarea unei declaraţii de rectificare.

(5) Dispoziţiile 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 autorizaţiei de introducere pe piaţă stabilește, în cadrul întreprinderii sale, un serviciu științific însărcinat cu informaţiile privind medicamentele pe care le introduce pe piaţă.

(2) Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă:

— păstrează la dispoziţia autorităţilor 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 declaraţie 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 cerinţele prezentului titlu;

— verifică dacă reprezentanţii de vânzări medicali angajaţi de întreprinderea sa au fost pregătiţi adecvat și dacă își îndeplinesc obligaţiile care le sunt impuse de dispoziţiile articolului 93 alineatele (2) și (3);

— furnizează autorităţilor sau organismelor responsabile de monitorizarea publicității pentru medicamente toate informaţiile și asistenţa 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 autorizaţiei de introducere pe piaţă și una sau mai multe societăţi desemnate de acesta.

▼B

Articolul 99

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

▼M4

Articolul 100

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

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

▼M10

TITLUL IX

FARMACOVIGILENŢĂ

CAPITOLUL 1

Dispoziţii generale

Articolul 101

(1) Statele membre trebuie să opereze un sistem de farmacovigilenţă în vederea îndeplinirii sarcinilor lor referitoare la farmacovigilenţă și în vederea participării la activităţile de farmacovigilenţă ale Uniunii.

Sistemul de farmacovigilenţă trebuie utilizat pentru colectarea informaţiilor referitoare la riscurile medicamentelor în ceea ce privește pacienţii sau sănătatea publică. Aceste informaţii trebuie să se refere în special la reacţiile adverse apărute la om, atât ca urmare a utilizării medicamentului în condiţiile autorizaţiei de introducere pe piaţă, cât și ca urmare a utilizării în afara condiţiilor din autorizaţia de introducere pe piaţă, precum și la cele asociate cu expunerea profesională.

(2) Cu ajutorul sistemului de farmacovigilenţă menţionat la alineatul (1), statele membre efectuează o evaluare ştiinţifică a tuturor informaţiilor, iau în considerare opţiunile existente pentru minimizarea și prevenirea riscurilor și adoptă măsuri de reglementare cu privire la autorizaţia de introducere pe piaţă, după caz. Acestea efectuează un audit periodic al sistemului lor de farmacovigilenţă și raportează rezultatele Comisiei până la 21 septembrie 2013 și, ulterior, la fiecare doi ani.

(3) Fiecare stat membru desemnează o autoritate competentă pentru îndeplinirea sarcinilor în domeniul farmacovigilenţei.

(4) Comisia poate solicita statelor membre participarea, coordonată de Agenţie, la armonizarea și standardizarea internaţională a măsurilor tehnice din domeniul farmacovigilenţei.

Articolul 102

Statele membre:

(a) adoptă toate măsurile necesare pentru a încuraja pacienţii, medicii, farmaciștii și alte cadre medicale să raporteze reacţiile adverse suspectate către autoritatea naţională competentă sau către titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă; în acest context pot fi implicate organizaţiile consumatorilor, organizaţiile pacienţilor și organizaţiile cadrelor medicale, după caz;

▼**M10**

(b) facilitează raportarea de către pacienţi prin punerea la dispoziţie a unor formate de raportare alternative, pe lângă formatele pe Internet;

(c) iau toate măsurile necesare pentru a obţine date precise și verificabile pentru evaluarea științifică a rapoartelor privind cazurile de reacţii adverse suspectate;

(d) se asigură că publicul beneficiază la timp de informaţiile de interes referitoare la aspectele de farmacovigilenţă, în ceea ce privește utilizarea unui medicament, prin intermediul publicării pe portalurile web și prin alte mijloace de informare publică, după caz;

(e) se asigură, prin metode de colectare a informaţiilor și, după caz, prin monitorizarea rapoartelor privind reacţiile adverse suspectate, că s-au luat toate măsurile necesare pentru a identifica în mod clar toate produsele biologice eliberate pe bază de prescripţie medicală, distribuite sau comercializate pe teritoriul acestora și care fac obiectul unui raport privind reacţiile adverse suspectate, acordând atenţia corespunzătoare denumirii medicamentului în conformitate cu articolul 1 punctul (20) și numărului lotului;

(f) adoptă măsurile necesare pentru a se asigura că unui titular al unei autorizaţii de introducere pe piaţă care nu îndeplinește obligaţiile prevăzute de prezentul titlu i se aplică sancţiuni efective, proporţionale și disuasive.

În sensul literelor (a) și (e) de la primul paragraf, statele membre pot impune cerinţe specifice medicilor, farmaciștilor și altor cadre medicale.

Articolul 103

Un stat membru poate delega altui stat membru oricare dintre sarcinile atribuite în temeiul prezentului titlu, sub rezerva unui acord scris al acestuia din urmă. Niciun stat membru nu poate reprezenta mai mult decât un singur alt stat membru.

Statul membru care deleagă informează în scris Comisia, Agenţia și toate celelalte state membre în legătură cu această delegaţie. Statul membru care deleagă și Agenţia pun aceste informaţii la dispoziţia publicului.

Articolul 104

(1) Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă utilizează un sistem de farmacovigilenţă în vederea îndeplinirii sarcinilor sale referitoare la farmacovigilenţă, echivalent cu sistemul de farmacovigilenţă al statului membru relevant, prevăzut la articolul 101 alineatul (1).

(2) Cu ajutorul sistemului de farmacovigilenţă menţionat la alineatul (1), titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă efectuează o evaluare științifică a tuturor informaţiilor, ia în considerare opţiunile existente pentru minimizarea și prevenirea riscurilor și adoptă măsurile necesare, după caz.

Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă efectuează un audit periodic al sistemului său de farmacovigilenţă. Acesta consemnează constatările principale ale auditului în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă și, pe baza constatărilor auditului, asigură elaborarea și aplicarea unui plan corespunzător de acţiuni corective. După ce acţiunile corective au fost aplicate pe deplin, consemnarea poate fi eliminată.

▼M10

(3) În cadrul sistemului de farmacovigilenţă, titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă îi revine obligaţia:

(a) să aibă în permanenţă și continuu la dispoziţia sa o persoană cu o calificare corespunzătoare, responsabilă de farmacovigilenţă;

(b) să păstreze și să pună la dispoziţie, la cerere, un dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă;

(c) să opereze un sistem de gestionare a riscurilor pentru fiecare medicament;

(d) să monitorizeze rezultatele măsurilor de minimizare a riscurilor incluse în planul de gestionare a riscurilor sau a celor prevăzute ca și condiţii referitoare la autorizaţia de introducere pe piaţă în conformitate cu articolele 21a, 22 sau 22a;

(e) să actualizeze sistemul de gestionare a riscurilor și să monitorizeze datele de farmacovigilenţă pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, modificarea riscurilor existente sau a raportului riscuri/beneficii al medicamentelor.

Persoana calificată menţionată la litera (a) din primul paragraf își are reședinţa și își desfășoară activitatea în Uniune și este responsabilă cu crearea și gestionarea sistemului de farmacovigilenţă. Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă trimite autorităţii competente și agenţiei numele și detaliile de contact ale persoanei calificate.

▼M16

Prin derogare de la al doilea paragraf, în cazul în care autorizaţia de introducere pe piaţă este acordată de autoritatea competentă din Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord, persoana calificată menţionată la primul paragraf litera (a) poate avea reședinţa și își poate desfășura activitatea în alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord. Prezentul paragraf nu se aplică în cazul în care titularul autorizaţiei de fabricaţie are deja la dispoziţie o persoană calificată care își are reședinţa și își desfășoară activitatea în Uniune la 20 aprilie 2022.

▼M10

(4) Fără a aduce atingere dispoziţiilor de la alineatul (3), autorităţile naţionale competente pot solicita numirea unei persoane de contact în ce privește aspectele de farmacovigilenţă la nivel naţional, care să raporteze persoanei calificate responsabile în domeniul farmacovigilenţei.

Articolul 104a

(1) Fără a aduce atingere alineatelor (2), (3) și (4) din prezentul articol, titularii autorizaţiei de introducere pe piaţă acordate înainte de 21 iulie 2012 nu sunt obligaţi, prin derogare de la articolul 104 alineatul (3) litera (c), să opereze un sistem de gestionare a riscurilor pentru fiecare medicament.

(2) Autoritatea competentă naţională poate impune titularului unei autorizaţii de introducere pe piaţă obligaţia să opereze un sistem de gestionare a riscurilor menţionat la articolul 104 alineatul (3) litera (c) dacă există preocupări privind riscurile care pot influenţa raportul riscuri/beneficii al unui medicament autorizat. În acest context, autoritatea competentă naţională solicită, de asemenea, titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă prezentarea unei descrieri detaliate a sistemului de gestionare a riscurilor pe care acesta intenţionează să-l introducă pentru medicamentul în cauză.

▼M10

Impunerea unei astfel de obligaţii se justifică în mod corespunzător, se notifică în scris și trebuie să includă termenul pentru prezentarea descrierii detaliate a sistemului de gestionare a riscurilor.

(3) Autoritatea competentă naţională oferă titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă posibilitatea de a prezenta în scris observaţii referitoare la impunerea obligaţiei în termenul stabilit de aceasta, la cererea titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă formulată în termen de 30 de zile de la notificarea în scris a obligaţiei.

(4) Pe baza observaţiilor prezentate în scris de titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă, autoritatea competentă naţională va retrage sau va confirma obligaţia în cauză. În cazul în care autoritatea competentă naţională confirmă obligaţia, autorizaţia de introducere pe piaţă se modifică în mod corespunzător pentru a include măsurile care trebuie luate în cadrul sistemului de gestionare a riscurilor sub forma unor condiţii pentru autorizarea introducerii pe piaţă, astfel cum este prevăzut la articolul 21a litera (a).

Articolul 105

Gestionarea fondurilor destinate activităţilor legate de farmacovigilenţă, de funcţionarea reţelelor de comunicaţii și de supravegherea pieţei se află permanent sub controlul autorităţilor competente naţionale, pentru a le garanta independenţa în exercitarea activităţilor respective de farmacovigilenţă.

Primul paragraf nu împiedică autorităţile naţionale competente să perceapă taxe și tarife de la titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă în vederea efectuării acestor activităţi de către autorităţile competente naţionale cu condiţia ca independenţa acestora să fie în mod strict garantată în exercitarea activităţilor respective de farmacovigilenţă.

CAPITOLUL 2

Transparenţă și comunicări

Articolul 106

Fiecare stat membru creează și gestionează un portal web naţional privind medicamentele, aflat în legătură electronică cu portalul web european privind medicamentele, instituit în conformitate cu articolul 26 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004. Prin intermediul portalurilor web naţionale privind medicamentele, statele membre fac publice cel puţin următoarele:

(a) rapoartele publice de evaluare, însoţite de un rezumat al acestora;

(b) rezumatele caracteristicilor produselor și prospectele ce însoţesc ambalajele;

(c) rezumatele planurilor de gestionare a riscurilor pentru medicamentele autorizate în conformitate cu prezenta directivă;

(d) lista medicamentelor, menţionată la articolul 23 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004;

(e) informaţii privind modalităţile diferite pentru raportarea către autorităţile naţionale competente a reacţiilor adverse suspectate la medicamente de către cadrele medicale și de către pacienţi, inclusiv privind formularele electronice standard structurate menţionate la articolul 25 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

▼**M10**

Articolul 106a

(1) De îndată ce titularul autorizației de introducere pe piață intenționează să difuzeze o notificare publică referitoare la aspecte de farmacovigilență în ceea ce privește utilizarea unui medicament și, în orice caz, în același timp cu sau înainte de difuzarea notificării publice, acesta este obligat să informeze autoritățile naționale competente, Agenția și Comisia.

Titularul autorizației de introducere pe piață garantează că informațiile destinate publicului sunt prezentate în mod obiectiv și nu sunt înșelătoare.

(2) Cu excepția cazului în care, pentru protecția sănătății publice, sunt necesare anunțuri publice urgente, statele membre, Agenția și Comisia se informează reciproc cu cel puțin 24 de ore înainte de difuzarea unei notificări publice referitoare la aspecte de farmacovigilență.

(3) În cazul substanțelor active conținute în medicamentele autorizate în mai multe state membre, Agenția este responsabilă de coordonarea, între autoritățile competente naționale, a notificărilor de siguranță și stabilește termene pentru difuzarea publică a informațiilor.

Sub coordonarea agenției, statele membre depun toate eforturile rezonabile pentru a conveni cu privire la notificările de siguranță comune referitoare la siguranța medicamentului în cauză și cu privire la termenele de difuzare a acestora. Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență furnizează, la cererea agenției, consiliere privind aceste notificări de siguranță.

(4) Atunci când Agenția sau autoritățile competente naționale fac publice informațiile menționate la alineatele (2) și (3), se elimină orice informație cu caracter personal sau de confidențialitate comercială, cu excepția cazului în care divulgarea sa este necesară pentru protecția sănătății publice.

CAPITOLUL 3

Înregistrarea, raportarea și evaluarea datelor de farmacovigilență

Secțiunea 1

Înregistrarea și raportarea reacțiilor adverse suspectate

Articolul 107

(1) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață înregistrează toate reacțiile adverse suspectate, în Uniune sau în țări terțe, care le sunt aduse la cunoștință, indiferent dacă aceste reacții sunt semnalate spontan de pacienți sau de cadrele medicale sau sunt observate în timpul unui studiu post-autorizare.

Titularii autorizațiilor de introducere pe piață se asigură că aceste rapoarte sunt accesibile într-un singur punct în Uniune.

Prin derogare de la dispozițiile primului paragraf, reacțiile adverse suspectate, observate în timpul unui studiu clinic, sunt înregistrate și raportate în conformitate cu Directiva 2001/20/CE.

▼**M10**

(2) Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă nu refuză luarea în considerare a rapoartelor de reacţii adverse suspectate care le sunt adresate în format electronic sau în orice alt format adecvat de către pacienţi și de către cadrele medicale.

(3) Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă transmit, în format electronic, către baza de date și reţeaua informatică menţionată la articolul 24 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 (denumită în continuare „baza de date Eudravigilance”), informaţii cu privire la toate reacţiile adverse suspectate grave care au loc în Uniune și în ţări terţe în termen de 15 zile de la data la care titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă în cauză a luat cunoștinţă de eveniment.

Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă transmit, în format electronic, către baza de date Eudravigilance, informaţii cu privire la toate reacţiile adverse suspectate care nu sunt grave și care au loc în Uniune în termen de 90 de zile de la data la care titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă în cauză a luat cunoștinţă de eveniment.

În cazul medicamentelor care conţin substanţe active menţionate în lista de publicaţii monitorizate de Agenţie în conformitate cu articolul 27 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă nu are obligaţia să raporteze către baza de date Eudravigilance reacţiile adverse suspectate care sunt înregistrate în literatura medicală inclusă în listă, dar acesta monitorizează orice altă publicaţie medicală și raportează orice reacţie adversă suspectată.

(4) Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă instituie proceduri pentru a obţine date precise și verificabile pentru evaluarea ştiinţifică a rapoartelor privind cazurile de reacţii adverse suspectate. De asemenea, aceștia colectează informaţiile primite în baza urmăririi acestor rapoarte și transmit aceste actualizări către baza de date Eudravigilance.

(5) Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă colaborează cu Agenţia și cu statele membre pentru detectarea duplicatelor rapoartelor de reacţii adverse suspectate.

Articolul 107a

(1) Fiecare stat membru înregistrează toate reacţiile adverse suspectate care au loc pe teritoriul lor sau care îi sunt aduse la cunoștinţă de cadrele medicale și de pacienţi. Dacă este cazul, statele membre implică pacienţii și cadrele medicale în monitorizarea oricăror rapoarte pe care le primesc pentru a respecta articolul 102 literele (c) și (e).

Statele membre se asigură că aceste reacţii adverse pot fi notificate prin intermediul portalurilor web naţionale privind medicamentele sau prin alte mijloace.

(2) În cazul rapoartelor transmise de un titular al unei autorizaţii de introducere pe piaţă, statele membre pe teritoriul cărora s-a petrecut reacţia adversă suspectată pot implica titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă în monitorizarea rapoartelor.

(3) Statele membre colaborează cu Agenţia și cu titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă pentru detectarea duplicatelor rapoartelor de reacţii adverse suspectate.

(4) În termen de 15 zile de la data primirii rapoartelor menţionate la alineatul (1), statele membre transmit, în format electronic, către baza de date Eudravigilance, rapoartele referitoare la reacţii adverse suspectate grave.

▼M10

În termen de 90 zile de la data primirii rapoartelor menţionate la alineatul (1), statele membre transmit, în format electronic, către baza de date Eudravigilance, rapoartele referitoare la reacţii adverse suspectate care nu sunt grave.

Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă au acces la aceste rapoarte prin intermediul bazei de date Eudravigilance.

(5) Statele membre se asigură că rapoartele care le sunt aduse la cunoștință privind reacţiile adverse suspectate care survin în urma unei erori asociate cu utilizarea unui medicament sunt transmise către baza de date Eudravigilance și sunt puse la dispoziţia autorităţilor, organismelor, organizaţiilor și/sau instituţiilor responsabile de siguranţa pacienţilor în statul membru respectiv. Acestea se asigură, de asemenea, că autorităţile lor naţionale responsabile în materie de medicamente sunt informate despre orice reacţie adversă suspectată adusă la cunoștința oricărei alte autorităţi din cadrul statului membru respectiv. Rapoartele respective sunt identificate în mod corespunzător prin modalitatea menţionată la articolul 25 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

(6) Cu excepţia cazului în care se justifică din motive legate de farmacovigilenţă, statele membre individuale nu impun titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă obligaţii suplimentare de raportare privind reacţiile adverse suspectate.

Secţiunea 2

Rapoarte periodice actualizate privind siguranţa

Articolul 107b

(1) Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă prezintă agenţiei rapoarte periodice actualizate privind siguranţa cuprinzând:

(a) rezumate ale datelor relevante pentru beneficiile și riscurile medicamentului, inclusiv rezultatele tuturor studiilor ţinând seama de impactul potenţial al acestora asupra autorizaţiei de introducere pe piaţă;

(b) o evaluare ştiinţifică a raportului riscuri/beneficii al medicamentului;

(c) toate datele referitoare la volumul vânzărilor medicamentului, precum și orice date deţinute de titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă în ceea ce privește volumul prescripţiilor, inclusiv o estimare a populaţiei expuse la medicament.

Evaluarea menţionată la litera (b) este efectuată pe baza tuturor datelor disponibile, inclusiv a celor care rezultă din studii clinice efectuate pentru indicaţii și populaţii neautorizate.

Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa sunt prezentate în format electronic.

(2) Agenţia pune la dispoziţie rapoartele menţionate la alineatul (1) autorităţilor naţionale competente, membrilor Comitetului consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, Comitetului pentru medicamente de uz uman și grupului de coordonare prin intermediul repertoriului menţionat la articolul 25a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

▼M10

(3) Prin derogare de la dispoziţiile alineatului (1) din prezentul articol, titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă corespunzătoare medicamentelor menţionate la articolul 10 alineatul (1) sau la articolul 10a și titularii înregistrărilor corespunzătoare medicamentelor menţionate la articolele 14 sau 16a transmit rapoarte periodice actualizate privind siguranţa pentru medicamentele respective în următoarele cazuri:

(a) această obligaţie a fost stabilită ca o condiţie în autorizaţia de introducere pe piaţă, în conformitate cu articolul 21a sau cu articolul 22; sau

(b) la solicitarea unei autorităţi competente, în cazul în care există preocupări legate de datele de farmacovigilenţă sau dacă nu s-au furnizat rapoarte periodice actualizate privind siguranţa referitoare la o substanţă activă după acordarea autorizaţiei de introducere pe piaţă. Rapoartele de evaluare ale rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa solicitate sunt comunicate Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, care va examina dacă este nevoie de un raport de evaluare unic pentru toate autorizaţiile de introducere pe piaţă pentru medicamente care conţin aceeași substanţă activă și informează în consecinţă grupul de coordonare sau Comitetul pentru medicamente de uz uman pentru a aplica procedurile stabilite la articolul 107c alineatul (4) și la articolul 107e.

Articolul 107c

(1) Frecvenţa cu care rapoartele periodice actualizate privind siguranţa trebuie transmise este precizată în autorizaţia de introducere pe piaţă.

Datele de transmitere în conformitate cu frecvenţa precizată se calculează de la data autorizării.

(2) În ceea ce privește autorizaţiile de introducere pe piaţă eliberate înainte de 21 iulie 2012 și care nu sunt însoţite de o condiţie specifică privind frecvenţa și datele de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, titularii acestora transmit rapoartele respective în conformitate cu al doilea paragraf de la prezentul alineat până când o altă frecvenţă sau alte date de transmitere a rapoartelor sunt stabilite în autorizaţia de introducere pe piaţă sau sunt determinate în conformitate cu alineatele (4), (5) sau (6).

Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa se transmit autorităţilor competente imediat, la cererea acestora, sau în conformitate cu următoarele dispoziţii:

(a) în cazul în care medicamentul nu a fost încă introdus pe piaţă, cel puţin la fiecare șase luni după autorizare și până la introducerea pe piaţă;

(b) în cazul în care medicamentul a fost introdus pe piaţă, cel puţin la fiecare șase luni în timpul primilor doi ani începând de la prima introducere pe piaţă, o dată pe an pentru următorii doi ani și, ulterior, la fiecare trei ani.

(3) Alineatul (2) se aplică și în cazul medicamentelor care sunt autorizate doar într-un singur stat membru și în cazul cărora nu se aplică alineatul (4).

(4) În cazul în care medicamentele care fac obiectul unor autorizaţii de introducere pe piaţă diferite conţin aceeași substanţă activă sau aceeași combinaţie de substanţe active, frecvenţa și datele de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, care rezultă din aplicarea alineatelor (1) și (2), pot fi modificate și armonizate pentru a permite realizarea unei singure evaluări în contextul unei proceduri de repartizare a sarcinilor pentru un raport periodic actualizat privind siguranţa, precum și pentru a stabili o dată de referinţă pentru Uniune, începând de la care sunt calculate datele de transmitere.

▼**M10**

Frecvenţa armonizată pentru transmiterea rapoartelor și data de referinţă pentru Uniune pot fi stabilite, după consultarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, de către oricare dintre următoarele organisme:

(a) Comitetul pentru medicamente de uz uman, în cazul în care cel puţin una dintre autorizaţiile de introducere pe piaţă referitoare la medicamentele care conţin substanţa activă în cauză a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II capitolul 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004;

(b) grupul de coordonare, în cazurile diferite de cele menţionate la litera (a).

Frecvenţa armonizată de transmitere a rapoartelor, stabilită în conformitate cu primul și al doilea paragraf, este publicată de către Agenţie. Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă transmit o solicitare referitoare la modificarea aferentă a autorizaţiei de introducere pe piaţă.

(5) În sensul alineatului (4), data de referinţă pentru Uniune aplicabilă medicamentelor care conţin aceeași substanţă activă sau aceeași combinaţie de substanţe active corespunde uneia dintre următoarele date:

(a) data primei autorizări de introducere pe piaţă în Uniune a unui medicament care conţine respectiva substanţă activă sau respectiva combinaţie de substanţe active;

(b) dacă data menţionată la litera (a) nu poate fi cunoscută, cea mai timpurie dintre datele cunoscute ale autorizaţiilor de introducere pe piaţă eliberate pentru medicamentele care conţin respectiva substanţă activă sau respectiva combinaţie de substanţe active.

(6) Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă au posibilitatea de a transmite Comitetului pentru medicamente de uz uman sau, după caz, grupului de coordonare cereri privind stabilirea datelor de referinţă pentru Uniune sau modificarea frecvenţei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, pentru unul dintre următoarele motive:

(a) din motive legate de sănătatea publică;

(b) pentru a evita repetarea inutilă a evaluărilor;

(c) pentru a obţine o armonizare internaţională.

Aceste cereri sunt transmise în scris și sunt justificate în mod corespunzător. În urma consultării Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, Comitetul pentru medicamente de uz uman sau grupul de coordinare fie aprobă, fie respinge aceste cereri. Orice modificare a datelor sau a frecvenţei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa se face publică de către Agenţie. Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă transmit o solicitare referitoare la modificarea aferentă a autorizaţiei de introducere pe piaţă.

(7) Agenţia publică o listă de date de referinţă pentru Uniune și de frecvenţe de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, prin intermediul portalului web european privind medicamentele.

Orice modificare a datelor și a frecvenţei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa menţionate în autorizaţia de introducere pe piaţă, care rezultă din aplicarea alineatelor (4), (5) și (6), intră în vigoare la șase luni de la data unei astfel de publicări.

▼**M10**

Articolul 107d

Autoritățile competente naționale evaluează rapoartele periodice actualizate privind siguranța pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, modificări ale riscurilor existente sau în raportul riscuri/beneficii al medicamentelor.

Articolul 107e

(1) O evaluare unică a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța este efectuată în cazul medicamentelor autorizate în mai multe state membre și, în ceea ce privește cazurile vizate la articolul 107c alineatele (4)-(6), pentru toate medicamentele care conțin aceeași substanță activă sau aceeași combinație de substanțe active și pentru care au fost stabilite o dată de referință pentru Uniune și o frecvență de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranța.

Evaluarea unică este realizată:

(a) fie de către un stat membru desemnat de grupul de coordonare, în cazul în care niciuna dintre autorizațiile de introducere pe piață vizate nu a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II capitolul 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004;

(b) fie de către un raportor desemnat de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, în cazul în care cel puțin una dintre autorizațiile de introducere pe piață vizate a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II capitolul 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Atunci când selectează statul membru în conformitate cu al doilea paragraf litera (a), grupul de coordonare ține cont de eventuala desemnare a unui stat membru de referință, în conformitate cu articolul 28 alineatul (1).

(2) Statul membru sau, după caz, raportorul pregătește un raport de evaluare în termen de 60 de zile de la data primirii raportului periodic actualizat privind siguranța și îl transmite agenției și statelor membre în cauză. Agenția transmite raportul titularului autorizației de introducere pe piață.

În termen de 30 de zile de la data primirii raportului de evaluare, statele membre și titularul autorizației de introducere pe piață pot prezenta observații agenției și raportorului sau statului membru.

(3) După primirea observațiilor menționate la alineatul (2), raportorul sau statul membru actualizează raportul de evaluare în termen de 15 zile, ținând seama de observațiile transmise, iar apoi îl transmit Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență. Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență adoptă raportul de evaluare, cu sau fără modificări suplimentare, în cadrul următoarei sale reuniuni și emite o recomandare. Recomandarea menționează pozițiile divergente, împreună cu motivele care stau la baza acestora. Agenția include raportul de evaluare adoptat și recomandarea în repertoriul instituit în conformitate cu articolul 25a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și le transmite pe ambele titularului autorizației de introducere pe piață.

Articolul 107f

În urma evaluării rapoartelor periodice actualizate privind siguranța, autoritățile competente naționale examinează oportunitatea luării de măsuri în ceea ce privește termenii autorizației de introducere pe piață referitoare la medicamentul în cauză.

▼M10

Acestea pot decide să menţină, să modifice, să suspende sau, după caz, să revoce autorizaţia de introducere pe piaţă.

Articolul 107g

(1) În cazul unei evaluări unice a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa ce recomandă orice acţiune referitoare la mai multe autorizaţii de introducere pe piaţă, în conformitate cu articolul 107e alineatul (1), dintre care niciuna nu a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II capitolul 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, grupul de coordonare examinează raportul Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă în termen de 30 de zile de la data primirii acestuia și adoptă o poziţie în sensul menţinerii, modificării, suspendării sau revocării autorizaţiilor de introducere pe piaţă în cauză, incluzând un calendar pentru aplicarea poziţiei convenite.

(2) Dacă în cadrul grupului de coordonare statele membre reprezentate convin de comun acord cu privire la acţiunile care ar trebui luate, președintele constată aceasta și transmite acordul titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă și statelor membre. Statele membre adoptă măsurile necesare pentru a menţine, modifica, suspenda sau revoca autorizaţiile de introducere pe piaţă vizate în conformitate cu termenul prevăzut în acord pentru punerea în aplicare.

În cazul unei modificări, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă transmite autorităţilor competente naţionale o cerere de modificare corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului ce însoţește ambalajul, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare.

Dacă nu se ajunge la un acord prin consens, poziţia majorităţii statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare este comunicată Comisiei, care aplică procedura prevăzută la articolele 33 și 34.

În cazul în care acordul la care au ajuns statele membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare sau poziţia majorităţii statelor membre nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, grupul de coordonare atașează la acord sau la poziţia majorităţii o explicaţie detaliată privind motivele ştiinţifice care stau la baza diferenţelor, împreună cu recomandarea.

(3) În cazul unei evaluări unice a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa ce recomandă orice acţiune referitoare la mai multe autorizaţii de introducere pe piaţă, în conformitate cu articolul 107e alineatul (1), dintre care cel puţin una a fost acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II capitolul 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comitetul pentru medicamente de uz uman examinează raportul Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă în termen de 30 de zile de la data primirii acestuia și adoptă un aviz în sensul menţinerii, modificării, suspendării sau revocării autorizaţiilor de introducere pe piaţă în cauză, incluzând un termen pentru aplicarea avizului.

Dacă acest aviz al Comitetului pentru medicamente de uz uman nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, Comitetul pentru medicamente de uz uman atașează la avizul său o explicaţie detaliată privind motivele ştiinţifice care stau la baza diferenţelor, împreună cu recomandarea.

▼**M10**

(4) Pe baza avizului Comitetului pentru medicamente de uz uman menţionat la alineatul (3), Comisia:

(a) adoptă o decizie adresată statelor membre în ceea ce privește măsurile care trebuie luate în legătură cu autorizaţiile de introducere pe piaţă acordate de statele membre și vizate de procedura prevăzută în prezenta secţiune; și

(b) în cazul în care avizul indică faptul că este necesară o măsură de reglementare privind autorizaţia de introducere pe piaţă, adoptă o decizie de modificare, de suspendare sau de revocare a autorizaţiilor de introducere pe piaţă acordate în conformitate procedura centralizată prevăzută de Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și vizate de procedura prevăzută în prezenta secţiune.

Articolele 33 și 34 din prezenta directivă se aplică adoptării deciziei menţionate la primul paragraf litera (a) al prezentului alineat, precum și punerii sale în aplicare de către statele membre.

Articolul 10 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 se aplică deciziei menţionate la primul paragraf litera (b) al prezentului alineat. În cazul în care Comisia adoptă o asemenea decizie, ea poate adopta, de asemenea, o decizie adresată statelor membre în conformitate cu articolul 127a din prezenta directivă.

Secţiunea 3

Detectarea semnalelor

Articolul 107h

(1) În ceea ce privește medicamentele autorizate în conformitate cu prezenta directivă, autorităţile competente naţionale iau următoarele măsuri în colaborare cu Agenţia:

(a) monitorizează rezultatele măsurilor de minimizare a riscurilor prevăzute în cadrul planurilor de gestionare a riscurilor, precum și ale condiţiilor menţionate la articolele 21a, 22 sau 22a;

(b) evaluează actualizările sistemului de gestionare a riscurilor;

(c) monitorizează informaţiile existente în baza de date Eudravigilance pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, dacă riscurile existente s-au schimbat și dacă acestea au un impact asupra raportului riscuri/beneficii.

(2) Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă efectuează o primă analiză și stabilește prioritățile în ceea ce privește semnalele referitoare la riscuri noi sau la modificarea riscurilor existente, ori la schimbarea raportului riscuri/beneficii. În cazul în care consideră că sunt necesare acţiuni de monitorizare, evaluarea semnalelor respective, precum și acordul cu privire la orice acţiune ulterioară referitoare la autorizaţia de introducere pe piaţă sunt efectuate în conformitate cu un calendar stabilit în funcţie de amploarea și gravitatea problemei.

(3) Agenţia și autorităţile competente naţionale, precum și titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă se informează reciproc în cazul unor riscuri noi sau al modificării riscurilor existente, ori al schimbării raportului riscuri/beneficii.

Statele membre se asigură că titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă informează Agenţia și autorităţile naţionale competente în cazul constatării unor riscuri noi sau a modificării riscurilor existente, ori al raportului riscuri/beneficii.

▼M10

Secţiunea 4

Procedura urgentă la nivelul Uniunii

Articolul 107i

▼M12

(1) Un stat membru sau, după caz, Comisia iniţiază procedura prevăzută în cadrul prezentei secţiuni pe baza preocupărilor apărute în urma evaluării datelor generate de activităţile din domeniul farmacovigilenţei, informând celelalte state membre, Agenţia și Comisia atunci când:

(a) intenţionează să suspende sau să revoce o autorizaţie de introducere pe piaţă;

(b) intenţionează să interzică furnizarea unui medicament;

(c) intenţionează să refuze reînnoirea unei autorizaţii de introducere pe piaţă;

(d) este informat(ă) de către titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă despre faptul că, având în vedere preocupările privind siguranţa, acesta a întrerupt introducerea pe piaţă a unui medicament sau a luat măsuri în vederea retragerii unei autorizaţii de introducere pe piaţă ori intenţionează să ia astfel de măsuri sau nu a solicitat reînnoirea unei autorizaţii de introducere pe piaţă.

(1a) Pe baza preocupărilor apărute în urma evaluării datelor generate de activităţile din domeniul farmacovigilenţei, un stat membru sau, după caz, Comisia informează celelalte state membre, Agenţia și Comisia atunci când consideră că este necesar să se semnaleze o nouă contraindicaţie, să se reducă doza recomandată sau să se restrângă indicaţiile unui medicament. Informaţiile prezintă măsurile avute în vedere și justificarea acestora.

Atunci când sunt necesare măsuri urgente, orice stat membru sau, după caz, Comisia iniţiază procedura prevăzută în cadrul prezentei secţiuni în oricare dintre cazurile prevăzute la prezentul alineat.

Atunci când nu se iniţiază procedura prevăzută în cadrul prezentei secţiuni, pentru medicamentele autorizate în conformitate cu procedurile prevăzute la titlul III capitolul 4 cazul este prezentat grupului de coordonare.

Atunci când este vorba despre interesele Uniunii, se aplică articolul 31.

(1b) Atunci când se iniţiază procedura prevăzută în cadrul prezentei secţiuni, Agenţia verifică dacă aspectele de siguranţă privesc și alte medicamente decât cel menţionat în informaţii sau dacă acestea sunt comune tuturor medicamentelor care aparţin aceleiași serii sau clase terapeutice.

În cazul în care medicamentul în cauză este autorizat în mai mult de un stat membru, Agenţia informează, fără întârzieri nejustificate, partea care a iniţiat procedura despre rezultatul acestei verificări și se aplică procedurile menţionate la articolele 107j și 107k. În alte cazuri, aspectele de siguranţă sunt abordate de statul membru în cauză. Agenţia sau statul membru, după caz, pune la dispoziţia titularilor autorizaţiei de introducere pe piaţă informaţia că procedura a fost iniţiată.

▼**M10**

(2) Fără a aduce atingere dispoziţiilor ►**M12** alineatelor (1) și (1a) din prezentul articol ◄ și articolelor 107j și 107k, în cazul în care sunt necesare acţiuni urgente pentru a proteja sănătatea publică, un stat membru poate suspenda autorizaţia de introducere pe piaţă și poate interzice utilizarea medicamentului în cauză pe teritoriul său până la adoptarea unei decizii definitive. Acesta informează Comisia, Agenţia și celelalte state membre cu privire la motivele acţiunii sale cel târziu în următoarea zi lucrătoare.

(3) În orice stadiu al procedurii prevăzute la articolele 107j-107k, Comisia poate solicita statelor membre în care este autorizat medicamentul să ia de îndată măsuri temporare.

În cazul în care domeniul de aplicare al procedurii, determinat ►**M12** în conformitate cu alineatele (1) și (1a) ◄, include medicamente autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia poate, în orice stadiu al procedurii deschise în temeiul prezentei secţiuni, să ia de îndată măsuri temporare privind autorizaţiile de introducere pe piaţă în cauză.

(4) Informaţiile menţionate în prezentul articol pot viza medicamente individuale, o serie de medicamente sau o clasă terapeutică.

Dacă Agenţia constată că un aspect de siguranţă vizează mai multe medicamente decât cele menţionate în informaţii sau că acesta este comun tuturor medicamentelor care aparţin aceleiași serii sau clase terapeutice, aceasta extinde domeniul de aplicare al procedurii în mod corespunzător.

În cazul în care domeniul de aplicare al procedurii deschise în temeiul prezentului articol vizează o serie de medicamente sau o clasă terapeutică, medicamentele autorizate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 care aparţin seriei sau clasei respective sunt, de asemenea, vizate de procedură.

(5) În momentul în care comunică informaţiile menţionate ►**M12** la alineatele (1) și (1a) ◄, statul membru pune la dispoziţia agenţiei toate informaţiile ştiinţifice relevante pe care le deţine, precum și orice evaluare pe care a realizat-o.

Articolul 107j

(1) După primirea informaţiilor în conformitate ►**M12** cu articolul 107i alineatele (1) și (1a) ◄, Agenţia publică avizul de deschidere a procedurii prin intermediul portalului web european privind medicamentele. În paralel, statele membre pot anunţa publicului deschiderea procedurii fiecare pe portalul lor web naţional privind medicamentele.

Avizul precizează problema care a fost înaintată agenţiei în conformitate cu articolul 107i, medicamentele și, dacă este cazul, substanţele active în cauză. Acesta conţine informaţii privind dreptul care revine titularilor autorizaţiilor de introducere pe piaţă, cadrelor medicale și publicului de a comunica agenţiei informaţii relevante pentru procedură și precizează demersul care trebuie urmat în acest scop.

(2) Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă evaluează situaţia prezentată agenţiei în conformitate cu articolul 107i. Raportorul colaborează îndeaproape cu raportorul numit de Comitetul pentru medicamente de uz uman și statul membru de referinţă pentru medicamentele în cauză.

▼M10

În scopul acestei evaluări, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă poate prezenta observaţii în scris.

Dacă urgenţa situaţiei o permite, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă poate organiza audieri publice atunci când consideră necesar acest lucru pe baza unor motive întemeiate, în special în ceea ce privește amploarea și gravitatea aspectului de siguranţă. Audierile publice sunt organizate în conformitate cu modalităţile specificate de Agenţie și sunt anunţate prin intermediul portalului web european privind medicamentele. Anunţul specifică modalităţile de participare.

În cadrul audierii publice trebuie să se acorde atenţia cuvenită efectului terapeutic al medicamentului.

Agenţia, după consultarea părţilor interesate, elaborează un regulament de procedură privind organizarea și desfășurarea audierilor publice, în conformitate cu articolul 78 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

În cazul în care titularul unei autorizaţii de introducere pe piaţă sau o altă persoană care dorește să prezinte informaţii deţine date cu caracter de confidenţialitate în raport cu obiectul procedurii, acesta sau aceasta poate cere permisiunea să prezinte aceste date Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă în cadrul unei audieri care nu se desfășoară public.

(3) În termen de 60 de zile de la data comunicării informaţiilor, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă formulează o recomandare, în care expune motivele pe care aceasta din urmă se bazează, ţinând seama de efectul terapeutic al medicamentului. Recomandarea menţionează poziţiile divergente, împreună cu motivele care stau la baza acestora. În caz de urgenţă, la propunerea președintelui, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă poate accepta un termen mai scurt. Recomandarea include una sau mai multe dintre următoarele concluzii:

(a) nu este necesară nicio altă evaluare sau acţiune la nivelul Uniunii;

(b) titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă ar trebui să efectueze o nouă evaluare a datelor și să asigure monitorizarea rezultatelor acestei evaluări;

(c) titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă ar trebui să realizeze, în calitate de promotor, un studiu de siguranţă post-autorizare și să asigure evaluarea ulterioară a rezultatelor acestui studiu;

(d) statele membre sau titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă ar trebui să pună în aplicare măsuri de reducere a riscurilor;

(e) autorizaţia de introducere pe piaţă ar trebui suspendată sau revocată sau nu ar mai trebui reînnoită;

(f) autorizaţia de introducere pe piaţă ar trebui modificată.

În sensul primului paragraf litera (d), recomandarea specifică măsurile de reducere a riscurilor recomandate, precum și orice condiţii sau restricţii cărora ar trebui să fie supusă autorizaţia de introducere pe piaţă.

Atunci când, în cazul vizat la primul paragraf litera (f), recomandarea prevede modificarea sau adăugarea unor informaţii în rezumatul caracteristicilor produsului, pe etichetă sau în prospect, aceasta propune formularea respectivelor informaţii modificate sau adăugate, precum și unde trebuie să se găsească aceste informaţii în rezumatul caracteristicilor produsului, pe etichetă sau în prospect.

▼**M10**

Articolul 107k

(1) Dacă domeniul de aplicare al procedurii, determinat în conformitate cu articolul 107i alineatul (4), nu include nicio autorizaţie de introducere pe piaţă acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II capitolul 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, grupul de coordonare examinează recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și adoptă o poziţie în sensul menţinerii, modificării, suspendării, revocării sau refuzului reînnoirii autorizaţiei de introducere pe piaţă în cauză, incluzând un termen pentru punerea în aplicare a poziţiei convenite. În cazul în care poziţia trebuie adoptată urgent, la propunerea președintelui său, grupul de coordonare poate accepta un termen mai scurt.

(2) Dacă în cadrul grupului de coordonare, statele membre reprezentate convin de comun acord cu privire la acţiunile care ar trebui luate, președintele constată acordul și îl transmite titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă și statelor membre. Statele membre adoptă măsurile necesare pentru a menţine, modifica, suspenda, revoca sau refuza reînnoirea autorizaţiei de introducere pe piaţă vizate în conformitate cu calendarul prevăzut în acord pentru punerea în aplicare.

În cazul în care se convine asupra unei modificări, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă transmite autorităţilor competente naţionale o cerere de modificare corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului ce însoţește ambalajul, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare.

Dacă nu se ajunge la un acord prin consens, poziţia majorităţii statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare este comunicată Comisiei, care aplică procedura prevăzută la articolele 33 și 34. Cu toate acestea, prin derogare de la articolul 34 alineatul (1), se aplică procedura menţionată la articolul 121 alineatul (2).

În cazul în care acordul la care au ajuns statele membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare sau poziţia majorităţii statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, grupul de coordonare ataşează la acord sau la poziţia majorităţii o explicaţie detaliată privind motivele ştiinţifice care stau la baza diferenţelor, împreună cu recomandarea.

(3) Dacă domeniul de aplicare al procedurii, determinat în conformitate cu articolul 107i alineatul (4), include cel puţin o autorizaţie de introducere pe piaţă acordată în conformitate cu procedura centralizată prevăzută în titlul II capitolul 1 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comitetul pentru medicamente de uz uman examinează recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă în termen de 30 de zile de la data primirii acesteia și adoptă un aviz în sensul menţinerii, modificării, suspendării, revocării sau refuzului reînnoirii autorizaţiilor de introducere pe piaţă în cauză. În cazul în care avizul trebuie adoptat urgent Comitetul pentru medicamente de uz uman poate accepta, la propunerea președintelui său, un termen mai scurt.

Dacă acest aviz al Comitetului pentru medicamente de uz uman nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, Comitetul pentru medicamente de uz uman ataşează la avizul său o explicaţie detaliată privind motivele ştiinţifice care stau la baza diferenţelor, împreună cu recomandarea.

▼**M10**

(4) Pe baza avizului Comitetului pentru medicamente de uz uman menţionat la alineatul (3), Comisia:

(a) adoptă o decizie adresată statelor membre în ceea ce privește măsurile care trebuie luate în legătură cu autorizaţiile de introducere pe piaţă care sunt acordate de statele membre și care sunt vizate de procedura prevăzută în prezenta secţiune; și

(b) în cazul în care avizul indică faptul că este necesară o măsură de reglementare, adoptă o decizie de modificare, de suspendare, de revocare sau de refuz al reînnoirii autorizaţiilor de introducere pe piaţă acordate în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și vizate de procedura prevăzută în prezenta secţiune.

Articolele 33 și 34 din prezenta directivă se aplică adoptării deciziei menţionate la primul paragraf litera (a) din prezentul alineat, precum și punerii sale în aplicare de către statele membre. Cu toate acestea, prin derogare de la articolul 34 alineatul (1) din prezenta directivă, se aplică procedura menţionată la articolul 121 alineatul (2).

Articolul 10 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 se aplică deciziei menţionate la primul paragraf litera (b) din prezentul alineat. Cu toate acestea, prin derogare de la articolul 10 alineatul (2) din regulamentul respectiv, se aplică procedura menţionată la articolul 87 alineatul (2). În cazul în care Comisia adoptă o asemenea decizie, aceasta poate adopta, de asemenea, o decizie adresată statelor membre în conformitate cu articolul 127a din prezenta directivă.

Secţiunea 5

Publicarea evalurilor

Articolul 107l

Agenţia publică concluziile finale ale evaluării, recomandările, avizele și deciziile menţionate la articolele 107b-107k prin intermediul portalului web european privind medicamentele.

CAPITOLUL 4

Supravegherea studiilor de siguranţă post-autorizare

Articolul 107m

(1) Prezentul capitol reglementează studiile de siguranţă post-autorizare noninterven̦ionale care sunt lansate, gestionate sau finanţate de către titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă, în mod voluntar sau ca urmare a unei obligaţii impuse în conformitate cu articolul 21a sau 22a și care presupun colectarea de informaţii privind siguranţa de la pacienţi sau de la cadrele medicale.

(2) Prezentul capitol nu aduce atingere cerinţelor naţionale și celor la nivelul Uniunii referitoare la asigurarea bunăstării și drepturilor participanţilor la studiile de siguranţă post-autorizare noninterven̦ionale.

(3) Studiile nu sunt efectuate în cazul în care realizarea lor promovează utilizarea unui medicament.

(4) Plăţile efectuate cadrelor medicale pentru participarea la studii de siguranţă post-autorizare noninterven̦ionale sunt limitate la compensarea timpului consacrat și a cheltuielilor efectuate de aceștia.

▼**M10**

(5) Autoritatea competentă națională poate solicita titularului autorizației de introducere pe piață să transmită protocolul și rapoartele privind progresele autorităților competente ale statelor membre în care este efectuat studiul.

(6) Titularul autorizației de introducere pe piață trimite raportul final autorităților competente ale statelor membre în care a fost efectuat studiul în termen de 12 luni de la finalizarea etapei de culegere a datelor.

(7) În timpul realizării studiului, titularul autorizației de introducere pe piață supraveghează datele produse și analizează implicațiile acestora asupra raportului riscuri/beneficii al medicamentului vizat.

Orice informație nouă care ar putea influența evaluarea raportului riscuri/beneficii al medicamentului este comunicată autorităților competente din statele membre unde medicamentul este autorizat în conformitate cu articolul 23.

Obligația prevăzută la al doilea paragraf nu aduce atingere informațiilor privind rezultatele studiilor pe care titularul autorizației de introducere pe piață le pune la dispoziție prin intermediul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța astfel cum se prevede la articolul 107b.

(8) Articolele 107n-107q se aplică exclusiv studiilor menționate la alineatul (1), care sunt efectuate în temeiul unei obligații impuse în conformitate cu articolul 21a sau 22a.

Articolul 107n

(1) Înainte de realizarea unui studiu, titularul autorizației de introducere pe piață transmite un proiect de protocol Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, cu excepția situației în care studiile urmează să fie efectuate într-un singur stat membru, unde studiul este cerut în conformitate cu articolul 22a. Pentru asemenea studii, titularul autorizației de introducere pe piață transmite un proiect de protocol autorității competente naționale din statul membru în care este efectuat studiul.

(2) În termen de 60 de zile de la prezentarea proiectului de protocol, autoritatea competentă națională sau Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, după caz, emite:

(a) o scrisoare prin care se aprobă proiectul de protocol;

(b) o scrisoare de obiecție, motivată detaliat, dacă acesta sau aceasta:

(i) consideră că realizarea studiului promovează utilizarea unui medicament;

(ii) consideră că modul în care este conceput studiul nu respectă obiectivele acestuia; sau

(c) o scrisoare prin care se înștiințează titularul autorizației de introducere pe piață asupra faptului că studiul constituie un studiu clinic care intră sub incidența Directivei 2001/20/CE.

(3) Studiul poate fi inițiat numai cu aprobarea scrisă a autorității competente naționale sau a Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, după caz.

▼**M10**

În cazul în care a fost emisă o scrisoare de aprobare în sensul alineatului (2) litera (a), titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă transmite protocolul autorităţilor competente din statul membru unde urmează să fie efectuat studiul, iar apoi poate începe studiul în conformitate cu protocolul aprobat.

Articolul 107o

După începerea studiului, orice modificări semnificative ale protocolului se transmit, înainte de a fi puse în aplicare, autorităţii competente naţionale sau Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, după caz. Autoritatea competentă naţională sau Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, după caz, evaluează modificările și informează titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă dacă le aprobă sau le respinge. Dacă este cazul, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă informează statele membre în care este efectuat studiul.

Articolul 107p

(1) După încheierea studiului, un raport final este transmis autorităţii competente naţionale sau Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă în termen de 12 luni de la finalizarea etapei de culegere a datelor, cu excepţia cazului în care autoritatea competentă naţională sau Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, după caz, a acordat o derogare scrisă.

(2) Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă examinează dacă rezultatele studiului au un impact asupra autorizaţiei de introducere pe piaţă și, dacă este necesar, transmite autorităţilor competente naţionale o cerere de modificare a autorizaţiei de introducere pe piaţă.

(3) Alături de raportul final privind studiul, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă transmite autorităţii competente naţionale sau Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă un rezumat al rezultatelor studiului, în format electronic.

Articolul 107q

(1) În funcţie de rezultatele studiului și după consultarea titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă poate formula recomandări privind autorizaţia de introducere pe piaţă, indicând motivele pe care acestea se bazează. Recomandările menţionează poziţiile divergente, împreună cu motivele care stau la baza acestora.

(2) Atunci când sunt formulate recomandări privind modificarea, suspendarea sau revocarea autorizaţiei de introducere pe piaţă pentru un medicament autorizat de statele membre în temeiul prezentei directive, statele membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare adoptă o poziţie în privinţa acestora, ţinând cont de recomandarea menţionată la alineatul (1) și incluzând un calendar pentru punerea în aplicare a poziţiei convenite.

Dacă în cadrul grupului de coordonare statele membre reprezentate convin de comun acord cu privire la acţiunile care ar trebui luate, președintele constată acordul și îl transmite titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă și statelor membre. Statele membre adoptă măsurile necesare pentru a menţine, modifica, suspenda sau revoca autorizaţia de introducere pe piaţă vizată în conformitate cu termenul de punere în aplicare prevăzut în acord.

▼M10

În cazul în care se convine asupra unei modificări, titularul autorizației de introducere pe piață transmite autorităților competente naționale o cerere de modificare corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului și ale prospectului ce însoțește ambalajul, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare.

Acordul este făcut public pe portalul web european privind medicamentele, instituit în conformitate cu articolul 26 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Dacă nu se ajunge la un acord prin consens, poziția majorității statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare este comunicată Comisiei, care aplică procedura prevăzută la articolele 33 și 34.

În cazul în care acordul la care au ajuns statele membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare sau poziția majorității statelor membre nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență, grupul de coordonare atașează la acord sau la poziția majorității o explicație detaliată privind motivele științifice care stau la baza diferențelor, împreună cu recomandarea.

CAPITOLUL 5

Punere în aplicare, delegare și orientări

Articolul 108

Pentru a armoniza desfășurarea activităților de farmacovigilență prevăzute în prezenta directivă, Comisia adoptă norme de punere în aplicare în următoarele domenii de farmacovigilență prevăzute la articolul 8 alineatul (3) și la articolele 101, 104, 104a, 107, 107a, 107b, 107h, 107n și 107p:

(a) conținutul și gestionarea dosarului standard al sistemului de farmacovigilență păstrat de către titularul autorizației de introducere pe piață;

(b) cerințele minime ale sistemului de calitate pentru desfășurarea activităților de farmacovigilență de către autoritățile competente naționale și titularul autorizației de introducere pe piață;

(c) utilizarea unei terminologii, a unor formate și standarde recunoscute pe plan internațional pentru punerea în aplicare a activităților de farmacovigilență;

(d) cerințele minime pentru monitorizarea datelor în baza de date Eudravigilance, cu scopul de a stabili dacă există riscuri noi sau modificări ale riscurilor existente;

(e) formatul și conținutul transmisiei electronice a reacțiilor adverse suspectate din partea statelor membre și a titularului autorizației de introducere pe piață;

(f) formatul și conținutul rapoartelor periodice actualizate privind siguranța transmise pe cale electronică și ale planurilor de gestionare a riscurilor;

(g) formatul protocoalelor, al rezumatelor și al rapoartelor finale pentru studiile de siguranță post-autorizare;

▼M10

Măsurile respective ţin cont de lucrările de armonizare internaţională efectuate în domeniul farmacovigilenţei și, dacă este necesar, fac obiectul unei reexaminări în vederea adaptării la progresul tehnico-ştiinţific. Măsurile respective se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare menţionată la articolul 121 alineatul (2).

Articolul 108a

Pentru a facilita desfășurarea activităţilor de farmacovigilenţă în cadrul Uniunii Europene, Agenţia, în colaborare cu autorităţile competente și alte părţi interesate, elaborează:

(a) orientări privind bune practici de farmacovigilenţă atât pentru autorităţile competente, cât și pentru titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă;

(b) orientări ştiinţifice referitoare la studiile de eficacitate post-autorizare.

Articolul 108b

Comisia publică un raport cu privire la desfășurarea activităţilor de farmacovigilenţă de către statele membre până la 21 iulie 2015 și ulterior la fiecare trei ani.

▼B

TITLUL X

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

([1]) JO L 33, 8.2.2003, p. 30.

▼B

TITLUL XI

SUPRAVEGHERE ȘI SANCȚIUNI

Articolul 111

▼M11

(1) Autoritatea competentă a statului membru în cauză se asigură, în colaborare cu agenţia, că cerinţele legale privind medicamentele sunt respectate, efectuând inspecţii, neanunţate, dacă este necesar, și, după caz, solicitând unui laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau unui laborator desemnat în acest scop să efectueze analize pe eșantioane. Această cooperare constă în schimburi de informaţii cu agenţia cu privire la inspecţiile planificate și la cele care au avut loc. Statele membre și agenţia cooperează la coordonarea inspecţiilor din ţări terţe. Inspecţiile includ, printre altele, inspecţiile menţionate la alineatele (1a)-(1f).

(1a) Producătorii din Uniune sau din ţări terţe și distribuitorii angro de medicamente fac obiectul unor inspecţii repetate.

(1b) Autoritatea competentă din statul membru respectiv dispune de un sistem de supraveghere care include inspecţii cu o frecvenţă adecvată, în funcţie de risc, la spaţiile care aparţin producătorilor, importatorilor sau ale distribuitorilor de substanţe active care se află pe teritoriul său, precum și monitorizarea eficientă a acestora.

Ori de câte ori se consideră că există motive să se suspecteze nerespectarea cerinţelor legale prevăzute în prezenta directivă, inclusiv a principiilor și orientărilor de bună practică de fabricaţie și de bună practică de distribuţie menţionate la articolul 46 litera (f) și la articolul 47, autoritatea competentă poate face inspecţii la spaţiile aparţinând:

(a) producătorilor și distribuitorilor de substanţe active aflate în ţări terţe;

(b) producătorilor și importatorilor de excipienţi.

(1c) Inspecţiile menţionate la alineatele (1a) și (1b) pot fi efectuate și în Uniune, și în ţări terţe la cererea unui stat membru, a Comisiei sau a agenţiei.

(1d) Inspecţiile pot să aibă loc, de asemenea, la spaţiile aparţinând titularilor de autorizaţii de introducere pe piaţă și intermediarilor de medicamente.

(1e) Pentru a verifica dacă datele prezentate în vederea obţinerii unui certificat de conformitate respectă monografiile din farmacopeea europeană, organismul de standardizare pentru nomenclatoare și norme de calitate, în sensul Convenţiei referitoare la elaborarea unei farmacopei europene (Direcţia europeană pentru calitatea medicamentelor și a asistenţei medicale), poate solicita Comisiei sau agenţiei să ceară o astfel de inspecţie în cazul în care materia primă în cauză face obiectul unei monografii din farmacopeea europeană.

(1f) Autoritatea competentă a statului membru în cauză poate efectua inspecţii la un producător de materii prime la cererea expresă a producătorului însuși.

▼M11

(1g) Aceste inspecţii se efectuează de către funcţionari ai autorităţii competente care sunt împuterniciţi:

(a) să inspecteze sediile comerciale sau de fabricaţie ale producătorilor de medicamente, de substanţe active sau de excipienţi, precum și laboratoarele folosite de titularul autorizaţiei de fabricaţie pentru a efectua controale în temeiul articolului 20;

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

(c) să examineze toate documentele având legătură cu obiectul inspecţiei, sub rezerva dispoziţiilor în vigoare în statele membre la 21 mai 1975 prin care se limitează aceste competenţe în ceea ce privește descrierea metodei de fabricaţie;

(d) să inspecteze sediile, arhivele, documentele și dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă ale titularilor de autorizaţii de introducere pe piaţă sau ale oricărei întreprinderi angajate de titularul unei autorizaţii de introducere pe piaţă pentru desfășurarea activităţilor descrise în titlul IX.

(1h) Inspecţiile se efectuează în conformitate cu orientările menţionate la articolul 111a.

▼B

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

▼M11

(3) După fiecare dintre inspecţiile menţionate la alineatul (1), autoritatea competentă stabilește dacă unitatea inspectată respectă principiile și orientările de bună practică de fabricaţie și de bune practici de distribuţie menţionate la articolele 47 și 84, după caz, sau dacă titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă respectă cerinţele prevăzute în titlul IX.

Autoritatea competentă care a efectuat inspecţia comunică entităţii inspectate conţinutul acestor rapoarte.

Înainte de a adopta raportul, autoritatea competentă îi acordă entităţii inspectate în cauză posibilitatea de a prezenta observaţii.

(4) Fără a aduce atingere eventualelor acorduri încheiate între Uniune și ţări terţe, un stat membru, Comisia sau agenţia poate cere unui producător stabilit într-o ţară terţă să se supună unei inspecţii prevăzute la prezentul articol.

(5) În termen de 90 de zile de la inspecţia menţionată la alineatul (1), entităţii inspectate i se emite, dacă este cazul, un certificat de bună practică de fabricaţie sau de bune practici de distribuţie, în cazul în care rezultatul inspecţiei indică faptul că entitatea respectivă respectă principiile și orientările de bună practică de fabricaţie sau de bune practici de distribuţie, astfel cum prevede legislaţia Uniunii.

În cazul în care inspecţiile sunt desfășurate în cadrul unei proceduri de certificare pentru monografiile din Farmacopeea Europeană, se întocmește un certificat.

▼M11

(6) Statele membre introduc certificatele de bună practică de fabricaţie şi de bune practici de distribuţie pe care le emit într-o bază de date a Uniunii gestionată de agenţie în numele Uniunii. În temeiul articolului 52a alineatul (7), statele membre pot, de asemenea, să introducă în acea bază de date informaţii privind înregistrarea importatorilor, producătorilor şi distribuitorilor de substanţe active. Baza de date este accesibilă publicului.

▼M10

(7) În cazul în care rezultatul inspecţiei prevăzute la ►M11 alineatul (1g) ◄ literele (a), (b) şi (c) sau rezultatul unei inspecţii efectuate la un distribuitor de medicamente sau de substanţe active sau la un producător de excipienţi ►M11 ———— ◄ arată că unitatea inspectată nu respectă cerinţele legale şi/sau principiile şi orientările de bune practici de fabricaţie sau de bune practici de distribuţie prevăzute de legislaţia Uniunii, informaţiile sunt înregistrate în baza de date a Uniunii menţionată la alineatul (6).

(8) În cazul în care rezultatul inspecţiei prevăzute la ►M11 alineatul (1g) litera (d) ◄ arată că titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă nu respectă sistemul de farmacovigilenţă, astfel cum este descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă şi dispoziţiile titlului IX, autoritatea competentă a statului membru în cauză semnalează aceste deficienţe titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă şi îi acordă posibilitatea de a prezenta observaţii.

În acest caz, statul membru în cauză informează celelalte state membre, Agenţia şi Comisia.

Dacă este cazul, statul membru în cauză ia măsurile necesare pentru a garanta că titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă face obiectul unor sancţiuni efective, proporţionale şi disuasive.

▼M11

Articolul 111a

Comisia adoptă orientări detaliate care enunţă principiile aplicabile inspecţiilor menţionate la articolul 111.

În cooperare cu agenţia, statele membre stabilesc forma şi conţinutul autorizaţiei menţionate la articolul 40 alineatul (1) şi la articolul 77 alineatul (1), ale rapoartelor menţionate la articolul 111 alineatul (3), ale certificatelor de bună practică de fabricaţie şi ale certificatelor de bune practici de distribuţie menţionate la articolul 111 alineatul (5).

Articolul 111b

(1) La cererea unei ţări terţe, Comisia evaluează dacă cadrul de reglementare al ţării respective aplicabil substanţelor active exportate către Uniune şi controlul şi activităţile de punere în aplicare respective asigură un grad de protecţie a sănătăţii publice echivalent cu cel din Uniune. Dacă evaluarea confirmă o astfel de echivalenţă, Comisia adoptă o decizie pentru a include ţara terţă pe o listă. Evaluarea ia forma unei examinări a documentaţiei relevante şi, cu excepţia cazului în care există acorduri după cum se menţionează la articolul 51 alineatul (2) din prezenta directivă care vizează acest domeniu de activitate, evaluarea respectivă include o examinare la faţa locului a sistemului

▼M11

de reglementare al ţării terţe în cauză și, dacă acest lucru este necesar, o inspectare supravegheată a unuia sau mai multora dintre punctele de producţie de substanţe active din ţara terţă. În evaluarea respectivă se ţine seama în special de:

(a) normele ţării respective pentru bunele practici de fabricaţie;

(b) regularitatea inspecţiilor de verificare a respectării bunelor practici de fabricaţie;

(c) eficienţa aplicării bunelor practici de fabricaţie;

(d) regularitatea și rapiditatea informaţiilor puse la dispoziţie de ţara terţă privind producătorii neconformi de substanţe active.

(2) Comisia adoptă actele necesare de punere în aplicare pentru cerinţele prevăzute la alineatul (1) literele (a)-(d). Respectivele acte se adoptă în conformitate cu procedura menţionată la articolul 121 alineatul (2).

(3) Comisia verifică periodic îndeplinirea condiţiilor prevăzute la alineatul (1). Prima verificare are loc cel târziu la trei ani după înscrierea ţării respective în lista menţionată la alineatul (1).

(4) Pentru realizarea evaluării și a verificării prevăzute la alineatul (1), respectiv alineatul (3), Comisia cooperează cu agenţia și cu autorităţile competente din statele membre.

▼M16

Articolul 111c

(1) Comisia monitorizează în permanenţă evoluţiile din Regatul Unit care ar putea afecta nivelul de protecţie în ceea ce privește funcţiile de reglementare menţionate la articolul 8 alineatul (2a), la articolul 8 alineatul (2b), la articolul 20 al doilea paragraf, la articolul 40 alineatul (1a), la articolul 40 alineatul (3a), la articolul 48 alineatul (3), la articolul 104 alineatul (3) și la articolul 126c care se desfășoară în alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord, ţinând seama, în special, de următoarele elemente:

(a) normele care reglementează acordarea autorizaţiilor de introducere pe piaţă, obligaţiile titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă, acordarea autorizaţiilor de fabricaţie, obligaţiile titularului autorizaţiei de fabricaţie, persoanele calificate și obligaţiile acestora, testele de control al calităţii, eliberarea loturilor și farmacovigilenţa, astfel cum sunt prevăzute în legislaţia Regatului Unit;

(b) dacă autorităţile competente din Regatul Unit asigură, pe teritoriul lor, aplicarea efectivă a normelor menţionate la litera (a), printre altele, prin intermediul inspecţiilor și al auditurilor titularilor autorizaţiilor de introducere pe piaţă, ale titularilor autorizaţiilor de fabricaţie și ale distribuitorilor angro situaţi pe teritoriile lor, precum și prin intermediul controalelor la faţa locului efectuate la sediile acestora cu privire la exercitarea funcţiilor de reglementare menţionate la litera (a).

▼M16

(2) În cazul în care Comisia constată că nivelul de protecţie a sănătăţii publice asigurat de Regatul Unit prin intermediul normelor care reglementează producţia, distribuţia și utilizarea medicamentelor, precum și prin aplicarea efectivă a acestor norme nu mai este echivalent, în esenţă, cu cel garantat în Uniune sau în cazul în care Comisia nu dispune de informaţii suficiente pentru a stabili dacă Regatul Unit asigură un nivel de protecţie a sănătăţii publice echivalent în esenţă, Comisia informează Regatul Unit printr-o notificare scrisă cu privire la constatarea respectivă și la motivele detaliate ale acesteia.

Pentru o perioadă de șase luni de la notificarea scrisă efectuată în temeiul primului paragraf, Comisia iniţiază consultări cu Regatul Unit în vederea remedierii situaţiei care a condus la respectiva notificare scrisă. În cazuri justificate, Comisia poate prelungi acest termen cu trei luni.

(3) În cazul în care situaţia care a condus la notificarea scrisă efectuată în temeiul alineatului (2) primul paragraf nu este remediată în termenul menţionat la alineatul (2) al doilea paragraf, Comisia este împuternicită să adopte un act delegat care să precizeze care sunt dispoziţiile dintre cele menţionate la alineatul (1) a căror aplicare se suspendă.

(4) În cazul în care a fost adoptat un act delegat în temeiul alineatului (3), dispoziţiile menţionate la alineatul (1) teza introductivă, astfel cum este specificat în actul delegat, încetează să se aplice în prima zi a lunii care urmează după data intrării în vigoare a actului delegat.

(5) În cazul în care situaţia care a condus la adoptarea actului delegat în temeiul alineatului (3) a fost remediată, Comisia adoptă un act delegat care precizează acele dispoziţii suspendate care se aplică din nou. În acest caz, dispoziţiile prevăzute în actul delegat adoptat în temeiul prezentului alineat se aplică din nou în prima zi a lunii care urmează după data intrării în vigoare a actului delegat menţionat la prezentul alineat.

▼B

Articolul 112

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă a unui medicament și, după caz, titularul autorizaţiei de fabricaţie furnizează dovada controalelor efectuate asupra medicamentului și/sau ingredientelor, precum și dovada controalelor efectuate în stadii intermediare ale procesului de fabricaţie, 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 autorităţi 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 sănătăţii publice, un stat membru poate cere titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă:

— de vaccinuri vii;

▼B

— 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 ţin 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 tranziţie specificate în mod normal în autorizaţia de introducere pe piaţă,

înainte de introducerea lor pe piaţă, să prezinte mostre din fiecare lot de fabricaţie 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 excepţia 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 specificaţiile 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 sănătăţii publice, legile unui stat membru prevăd astfel, autorităţile competente pot cere titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă a medicamentelor pe bază de sânge uman sau plasmă umană să prezinte mostre din fiecare lot de fabricaţie 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 circulaţie, cu excepţia cazului în care autorităţile competente dintr-un alt stat membru au examinat anterior lotul în cauză și au declarat că este în conformitate cu specificaţiile 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 fabricaţie și purificare utilizate la prepararea medicamentelor pe bază de sânge uman sau plasmă umană sunt validate corespunzător, permit asigurarea continuă a conformităţii loturilor și garantează, în măsura în care stadiul tehnologic o permite, absenţa unei contaminări virale specifice. În acest scop, producătorii notifică autorităţile 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 competentă poate prezenta mostre din lotul de fabricaţie 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 autorizaţii de introducere pe piaţă.

▼M10

Articolul 116

Autorităţile competente suspendă, revocă sau modifică o autorizaţie de introducere pe piaţă în cazul în care se consideră că medicamentul este nociv sau că nu are efect terapeutic sau că raportul riscuri/beneficii nu este favorabil sau că medicamentul nu are compoziţia calitativă și cantitativă declarată. Se consideră că efectul terapeutic lipsește atunci când se concluzionează că medicamentul nu permite obţinerea de rezultate terapeutice.

▼M10

►C2 O autorizaţie de introducere pe piaţă poate fi suspendată, revocată sau modificată, de asemenea, în cazul în care informaţiile prezentate în sprijinul solicitării, după cum se prevede la articolele 8, 10, 10a, 10b, 10c sau 11 ◄, sunt incorecte sau nu au fost modificate în conformitate cu articolul 23, în cazul în care condiţiile prevăzute la articolul 21a, 22 sau 22a nu au fost îndeplinite sau în cazul în care controalele prevăzute la articolul 112 nu au fost efectuate.

▼M11

Al doilea paragraf de la prezentul articol se aplică, de asemenea, în cazurile în care fabricarea medicamentelor nu se face în conformitate cu informaţiile furnizate în temeiul articolului 8 alineatul (3) litera (d) sau în cazul în care controalele nu respectă metodele de control descrise în temeiul articolului 8 alineatul (3) litera (h).

▼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 piaţă, în cazul în care se consideră că:

▼M10

(a) medicamentul este nociv; sau

▼M4

(b) efectul terapeutic al medicamentului lipsește; sau

▼M10

(c) raportul riscuri/beneficii nu este favorabil; sau

▼M4

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

(e) controalele cu privire la medicament și/sau la ingrediente și controalele din faza intermediară a procesului de fabricaţie nu au fost efectuate sau în cazul în care altă cerinţă sau obligaţie legată de acordarea autorizaţiei de fabricaţie nu a fost respectată.

▼B

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

▼M10

(3) În cazul unui medicament a cărui comercializare a fost interzisă sau care a fost retras de pe piaţă în conformitate cu alineatele (1) și (2), autoritatea competentă poate permite, în situaţii excepţionale în timpul unei perioade de tranziţie, eliberarea medicamentului unor pacienţi care sunt deja sub tratament cu medicamentul respectiv.

▼M11

Articolul 117a

(1) Statele membre utilizează un sistem care are ca scop să împiedice medicamentele care sunt suspectate că prezintă un pericol pentru sănătate să ajungă la pacient.

▼M11

(2) Sistemul menţionat la alineatul (1) cuprinde recepţionarea și gestionarea notificărilor privind medicamentele suspectate a fi falsificate, precum și a deficienţelor suspectate de calitate ale medicamentelor. Sistemul cuprinde, de asemenea, rechemările de medicamente efectuate de titularii de autorizaţii de introducere pe piaţă sau retragerile de medicamente de pe piaţă dispuse de autorităţile naţionale competente de la toţi actorii relevanţi din lanţul de aprovizionare atât în timpul programului normal de lucru, cât și în afara lui. Sistemul permite, de asemenea, dacă este necesar cu asistenţa profesioniștilor din domeniul asistenţei medicale, rechemări de medicamente de la pacienţii care au primit astfel de produse.

(3) Dacă se suspectează că medicamentul în cauză prezintă un risc grav pentru sănătatea publică, autoritatea competentă a statului membru în care a fost identificat iniţial produsul respectiv transmite fără întârziere o notificare de alertă rapidă tuturor statelor membre și tuturor actorilor din lanţul de aprovizionare al statului membru în cauză. În cazul în care se suspectează că medicamentele respective au ajuns la pacienţi, se fac de urgenţă anunţuri publice, în termen de 24 de ore, pentru recuperarea medicamentelor respective de la pacienţi. Anunţurile respective conţin suficiente informaţii privind deficienţa de calitate sau falsificarea suspectate și riscurile implicate.

(4) Până la 22 iulie 2013, statele membre transmit Comisiei informaţii detaliate privind sistemele lor naţionale menţionate la prezentul articol.

▼B

Articolul 118

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

(2) În plus faţă de măsurile prevăzute la articolul 117, autoritatea competentă poate suspenda fabricaţia sau importul de medicamente provenind din ţări terţe ori să suspende sau să revoce autorizaţia de fabricaţie pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele, în cazul în care nu sunt respectate articolele 42, 46, 51 și 112.

▼M11

Articolul 118a

(1) Statele membre stabilesc normele privind sancţiunile aplicabile în cazul încălcării dispoziţiilor naţionale adoptate ca urmare a prezentei directive și iau toate măsurile necesare pentru a garanta faptul că sancţiunile respective sunt aplicate. Sancţiunile respective trebuie să fie eficace, proporţionale și disuasive.

Sancţiunile respective nu sunt mai mici decât cele aplicabile încălcărilor unor dispoziţii naţionale de natură și importanţă similară.

(2) Normele menţionate la alineatul (1) vizează, între altele:

(a) fabricarea, distribuirea, intermedierea, importul și exportul de medicamente falsificate, precum și vânzarea de medicamente falsificate la distanţă către populaţie prin intermediul serviciilor societăţii informaţionale;

▼M11

(b) nerespectarea dispoziţiilor din prezenta directivă referitoare la fabricarea, distribuirea, importul și exportul de substanţe active;

(c) nerespectarea dispoziţiilor din prezenta directivă referitoare la utilizarea excipienţilor.

Dacă este cazul, sancţiunile ţin seama de riscul pe care falsificarea medicamentelor îl reprezintă pentru sănătatea publică.

(3) Statele membre notifică Comisiei dispoziţiile de drept intern pe care le adoptă în temeiul prezentului articol până la 2 ianuarie 2013 și notifică fără întârziere orice modificare ulterioară a acestor dispoziţii.

Până la 2 ianuarie 2018, Comisia transmite Parlamentului European și Consiliului un raport care prezintă o imagine globală a măsurilor de transpunere a prezentului articol în statele membre, împreună cu o evaluare a eficacităţii măsurilor respective.

Articolul 118b

Statele membre organizează întâlniri cu organizaţiile de pacienţi și de consumatori și, după caz, cu agenţii responsabili cu aplicarea legii din statele membre pentru a comunica informaţii publice privind acţiunile de prevenire și aplicare a legii întreprinse pentru combaterea falsificării medicamentelor.

Articolul 118c

Statele membre, în aplicarea prezentei directive, adoptă măsurile necesare pentru a asigura cooperarea dintre autorităţile competente pentru medicamente și autorităţile vamale.

▼M4

Articolul 119

Dispoziţiile prezentului titlu se aplică medicamentelor homeopatice.

▼B

TITLUL XII

COMITETUL PERMANENT

▼M15

Articolul 120

Comisia este împuternicită să adopte acte delegate în conformitate cu articolul 121a în ceea ce privește modificarea anexei I în vederea luării în considerare a progreselor ştiinţifice și tehnice.

▼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 comerţului în sectorul medicamentelor.

▼M4

(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.

▼M15

—————

▼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.

▼M15

Articolul 121a

(1) Competența de a adopta acte delegate se conferă Comisiei în condițiile prevăzute la prezentul articol.

(2) Competența de a adopta acte delegate menționată la articolul 14 alineatul (1), la articolul 22b, la articolul 23b, la articolul 46a, la articolul 47, la articolul 52b, la articolul 54a și la articolul 120 se conferă Comisiei pe o perioadă de cinci ani de la 26 iulie 2019. Comisia elaborează un raport privind delegarea de competențe cu cel puțin nouă luni înainte de încheierea perioadei de cinci ani. Delegarea de competențe se prelungește tacit cu perioade de timp identice, cu excepția cazului în care Parlamentul European sau Consiliul se opune prelungirii respective cu cel puțin trei luni înainte de încheierea fiecărei perioade.

▼M16

Competența de a adopta acte delegate menționată la articolul 111c alineatele (3) și (5) se conferă Comisiei pe o perioadă nedeterminată de la 20 aprilie 2022.

(3) Delegarea de competențe menționată la articolul 14 alineatul (1), la articolele 22b, 23b, 46a, 47, 52b, 54a, la articolul 111c alineatele (3) și (5), și la articolul 120 poate fi revocată oricând de Parlamentul European sau de Consiliu. O decizie de revocare pune capăt delegării de competențe specificate în decizia respectivă. Decizia produce efecte din ziua care urmează datei publicării acesteia în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene* sau de la o dată ulterioară menționată în decizie. Decizia nu aduce atingere actelor delegate care sunt deja în vigoare.

▼M15

(4) Înainte de adoptarea unui act delegat, Comisia consultă experții desemnați de fiecare stat membru în conformitate cu principiile prevăzute în Acordul interinstituțional din 13 aprilie 2016 privind o mai bună legiferare ([1]).

(5) De îndată ce adoptă un act delegat, Comisia îl notifică simultan Parlamentului European și Consiliului.

([1]) JO L 123, 12.5.2016, p. 1.

▼M16

(6) Un act delegat adoptat în temeiul articolului 14 alineatul (1), al articolelor 22b, 23b, 46a, 47, 52b, 54a, al articolului 111c alineatul (3) sau (5), sau al articolului 120 intră în vigoare numai în cazul în care nici Parlamentul European și nici Consiliul nu au formulat obiecţii în termen de două luni de la notificarea acestuia către Parlamentul European și Consiliu, sau în cazul în care, înaintea expirării termenului respectiv, Parlamentul European și Consiliul au informat Comisia că nu vor formula obiecţii. Respectivul termen se prelungește cu două luni la iniţiativa Parlamentului European sau a Consiliului.

▼B

TITLUL XIII

DISPOZIŢII GENERALE

▼M4

Articolul 122

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

▼M10

(2) La cererea motivată a acestora, statele membre transmit electronic rapoartele menţionate la articolul 111 alineatul (3) autorităţilor competente dintr-un alt stat membru sau agenţiei.

▼M4

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

Cu toate acestea, în cazuri excepţionale, în cazul în care un stat membru nu poate, din raţiuni legate de sănătatea publică, să accepte concluziile inspecţiei prevăzute la articolul 111 alineatul (1), el informează de îndată Comisia și Agenţia. Agenţia informează statele membre în cauză.

Atunci când Comisia este informată cu privire la aceste divergenţe, ea poate, după consultarea statelor membre în cauză, să ceară inspectorului care a efectuat inspecţia iniţială să efectueze o nouă inspecţie; inspectorul poate fi însoţit de alţi doi inspectori din state membre care nu sunt părţi în dispută.

▼B

Articolul 123

(1) Fiecare stat membru ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că deciziile de autorizare a introducerii pe piaţă, de refuzare sau revocare a unei autorizaţii de introducere pe piaţă, de anulare a unei decizii de refuzare sau revocare a unei autorizaţii de introducere pe piaţă, de interzicere a eliberării sau de retragere a unui produs de pe piaţă, împreună cu motivele pe care se întemeiază aceste decizii, sunt aduse de îndată la cunoștinţa agenţiei.

▼M12

(2) Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă este obligat să notifice de îndată statele membre în cauză cu privire la orice acţiune pe care o ia pentru a suspenda introducerea pe piaţă a unui medicament, pentru a retrage un medicament de pe piaţă, pentru a solicita retragerea unei autorizaţii de introducere pe piaţă sau pentru a nu solicita reînnoirea unei autorizaţii de introducere pe piaţă, împreună cu motivele acestei acţiuni. Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă declară, în special, dacă o astfel de acţiune se întemeiază pe oricare dintre motivele prevăzute la articolul 116 sau la articolul 117 alineatul (1).

(2a) Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă recurge la notificarea prevăzută la alineatul (2) de la prezentul articol şi în cazul în care acţiunea are loc într-o ţară terţă şi se întemeiază pe oricare dintre motivele prevăzute la articolul 116 sau la articolul 117 alineatul (1).

(2b) Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă notifică, de asemenea, Agenţia atunci când acţiunile menţionate la alineatele (2) sau (2a) de la prezentul articol se întemeiază pe oricare dintre motivele prevăzute la articolul 116 sau la articolul 117 alineatul (1).

(2c) Agenţia transmite imediat tuturor statelor membre notificările primite în conformitate cu alineatul (2b).

▼B

(3) Statele membre se asigură că informaţiile corespunzătoare privind acţiunile care sunt întreprinse în conformitate cu alineatele (1) şi (2) şi care pot afecta protecţia sănătăţii publice în ţări terţe sunt aduse de îndată la cunoştinţa Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, iar o copie a acestor informaţii este transmisă agenţiei.

▼M12

(4) În fiecare an, Agenţia pune la dispoziţia publicului o listă a medicamentelor pentru care au fost refuzate, revocate sau suspendate în Uniune autorizaţii de introducere pe piaţă, a căror furnizare a fost interzisă sau care au fost retrase de pe piaţă, inclusiv motivele luării unor astfel de măsuri.

▼B

Articolul 124

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

Articolul 125

Fiecare decizie care este menţionată 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 părţii în cauză, împreună cu informaţii 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 autorizaţii de introducere pe piaţă se pun la dispoziţia publicului.

▼B

Articolul 126

O autorizaţie de introducere pe piaţă 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 ţări terţe, de interzicere a eliberării sau de retragere de pe piaţă a unui medicament pot fi luate numai în temeiul motivelor stabilite la articolele 117 și 118.

▼M4

Articolul 126a

(1) În absenţa unei autorizaţii de introducere pe piaţă sau a unei cereri în instanţă pentru un medicament autorizat într-un alt stat membru în conformitate cu prezenta directivă, un stat membru poate, din raţiuni justificate de sănătate publică, să autorizeze introducerea pe piaţă a acestui medicament.

▼M10

(2) În cazul în care un stat membru se prevalează de această posibilitate, acesta adoptă măsurile necesare pentru a se asigura că sunt respectate cerinţele prezentei directive, în special cele menţionate la titlurile V, VI, VIII, IX și XI. Statele membre pot decide că articolul 63 alineatele (1) și (2) nu se aplică medicamentelor autorizate în temeiul alineatului (1).

(3) Înainte de a acorda o astfel de autorizaţie de introducere pe piaţă, un stat membru:

(a) notifică titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă, în statul membru în care medicamentul în cauză este autorizat, propunerea de acordare a unei autorizaţii de introducere pe piaţă în temeiul prezentului articol cu privire la produsul respectiv.

(b) poate solicita autorităţii competente din acel stat membru să-i furnizeze o copie a raportului de evaluare menţionat la articolul 21 alineatul (4) și a autorizaţiei de introducere pe piaţă valabilă pentru medicamentul menţionat. Dacă i se solicită acest lucru, autoritatea competentă din acel stat membru furnizează, în termen de 30 de zile de la primirea solicitării, o copie a raportului de evaluare și a autorizaţiei de introducere pe piaţă pentru medicamentul respectiv.

▼M4

(4) Comisia stabilește un registru de medicamente autorizate în conformitate cu alineatul (1), care este accesibil publicului. Statele membre anunţă 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 autorizaţiei. Comisia modifică registrul de medicamentelor în consecinţă și ia măsuri ca acest registru să poată fi consultat pe pagina sa de Internet.

▼M4

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

Articolul 126b

Pentru a garanta independenţa și transparenţa, statele membre se asigură ca personalul autorităţii competente cu atribuţii în domeniul acordării autorizaţiilor, raportorii și experţii 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 imparţialitatea. Aceste persoane depun în fiecare an o declaraţie cu privire la interesele lor financiare.

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

▼M16

Articolul 126c

(1) Prin derogare de la articolul 126a, până la 31 decembrie 2024, în absenţa unei autorizaţii de introducere pe piaţă sau a unei cereri depuse pentru obţinerea unei autorizaţii de introducere pe piaţă, autorităţile competente din Cipru și Malta pot autoriza, din motive justificate de sănătate publică, introducerea pe piaţa naţională a unui medicament autorizat în alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

Autorităţile competente din Cipru și Malta pot, de asemenea, să menţină în vigoare sau, până la 31 decembrie 2024, să prelungească autorizaţiile de introducere pe piaţă care au fost acordate în temeiul articolului 126a înainte de 20 aprilie 2022, care autorizează introducerea pe piaţa lor naţională a unui medicament autorizat în alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

Autorizaţiile care sunt acordate, prelungite sau menţinute în vigoare în conformitate cu primul sau al doilea paragraf nu sunt valabile după 31 decembrie 2026.

(2) Prin derogare de la articolul 8 alineatul (2), autorităţile competente din Malta și Cipru pot acorda autorizaţii de introducere pe piaţă, astfel cum se menţionează la alineatul (1) de la prezentul articol, titularilor de autorizaţii de introducere pe piaţă stabiliţi în alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord.

(3) În cazul în care acordă sau prelungesc o autorizaţie de introducere pe piaţă, astfel cum este menţionată la alineatul (1), autorităţile competente din Cipru sau Malta asigură conformitatea cu cerinţele prezentei directive.

(4) Înainte de acordarea unei autorizaţii de introducere pe piaţă în temeiul alineatului (1), autorităţile competente din Cipru sau Malta:

(a) notifică titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă din alte părţi ale Regatului Unit decât Irlanda de Nord propunerea de acordare a unei autorizaţii de introducere pe piaţă sau de prelungire a unei autorizaţii de introducere pe piaţă în temeiul prezentului articol cu privire la medicamentul vizat;

(b) îi pot solicita autorităţii competente din Regatul Unit să transmită informaţiile relevante privind autorizaţia de introducere pe piaţă a medicamentului vizat.

▼B

Articolul 127

(1) La cererea producătorului, a exportatorului sau a autorităţilor dintr-o ţară terţă importatoare, statele membre certifică că un producător de medicamente deţine autorizaţia de fabricaţie. La emiterea acestor certificate, statele membre respectă următoarele condiţii:

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

(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 deţine o autorizaţie de introducere pe piaţă, acesta oferă autorităţilor responsabile cu întocmirea certificatului menţionat la alineatul (1) o declaraţie în care explică de ce nu este disponibilă această autorizaţie de introducere pe piaţă.

▼M10

Articolul 127a

Atunci când un medicament urmează să fie autorizat în conformitate cu Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și Comitetul pentru medicamente de uz uman, în avizul său, face trimitere la condiţiile sau restricţiile recomandate în conformitate cu articolul 9 alineatul (4) literele (c), (ca), (cb) sau (cc) din regulamentul respectiv, Comisia poate adopta, în conformitate cu articolele 33 și 34 din prezenta directivă, o decizie adresată statelor membre în sensul punerii în aplicare a acestor condiţii sau restricţii.

▼M4

Articolul 127b

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

▼M16

Articolul 127c

Derogările prevăzute la articolul 8 alineatul (2a) și (2b), la articolul 18a, articolul 20 al doilea paragraf, la articolul 40 alineatul (1a) și (3a), la articolul 48 alineatul (3), la articolul 104 alineatul (3a) și la articolul 126c nu aduc atingere obligaţiilor titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă cu privire la asigurarea calităţii, a siguranţei și eficacităţii medicamentului introdus pe pieţele din Cipru, Irlanda, Malta sau Irlanda de Nord, prevăzute în prezenta directivă.

Articolul 127d

(1) Până la 20 mai 2022, autorităţile competente din Cipru, Irlanda, Malta și Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord întocmesc, notifică Comisiei și publică pe site-ul lor web o listă a medicamentelor cărora le-au aplicat sau intenţionează să le aplice derogările prevăzute în prezenta directivă.

(2) Autorităţile competente din Cipru, Irlanda, Malta și Regatul Unit în ceea ce privește Irlanda de Nord se asigură că lista menţionată la alineatul (1) este actualizată și gestionată în mod independent, cel puţin o dată la șase luni.

▼B

TITLUL XIV

DISPOZIŢII 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 şi 92/73/CEE, modificate de directivele menţionate în anexa II partea A, se abrogă, fără a se aduce atingere obligaţiilor 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 corespondenţă din anexa III.

Articolul 129

Prezenta directivă intră în vigoare în a douăzecea zi de la data publicării în *Jurnalul Oficial al Comunităţilor 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: Cerinţele dosarului standardizat pentru autorizaţia de introducere pe piaţă

1. Modulul 1: Informaţii administrative

1.1. Cuprins

1.2. Formularul pentru cerere

1.3. Sumarul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoţitor

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. Informaţii cu privire la specialiști

1.5. Cerinţe 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: Informaţii chimice, farmaceutice și biologice pentru produsele medicamentoase care conţin substanţe chimice și/sau biologice active

3.1. Format și prezentare

3.2. Cuprins: principii și cerinţe fundamentale

3.2.1. Substanţa(ele) activă(e)

3.2.1.1. Informaţii generale și informaţii referitoare la materialele de bază și materiile prime

3.2.1.2. Procesul de fabricare a(le) substanţei(lor) active

3.2.1.3. Caracterizarea substanţei(elor) active

3.2.1.4. Controlul substanţei(lor) active

3.2.1.5. Standarde sau materiale de referinţă

3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere pentru substanţa activă

3.2.1.7. Stabilitatea substanţei(lor) active

3.2.2. Produsul medicamentos finit

3.2.2.1. Descrierea și compoziţia produsului medicamentos finit

3.2.2.2. Dezvoltarea farmaceutică

3.2.2.3. Procesul de fabricaţie a produsului medicamentos finit

3.2.2.4. Controlul excipienţilor

3.2.2.5. Controlul produsului medicamentos finit

3.2.2.6. Standarde sau materiale de referinţă

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 cerinţe 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: Medicamente pentru terapii avansate

1. Introducere

2. Definiții

2.1. Medicament pentru terapie genică

2.2. Medicament pentru terapie celulară somatică

3. Cerințe specifice privind modulul 3

3.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

3.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

3.2.1. Introducere: produs finit, substanță activă și materiale inițiale

3.2.1.1. Medicament pentru terapie genică care conține una sau mai multe secvențe de acid nucleic recombinant sau unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic

3.2.1.2. Medicament pentru terapie genică care conține celule modificate genetic

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼**M2**

3.2.1.5.

3.2.2. Cerinţe specifice

3.3. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obţinute prin inginerie tisulară

3.3.1. Introducere: produs finit, substanţă activă și materiale iniţiale

3.3.2. Cerinţe specifice

3.3.2.1. Materiale iniţiale

3.3.2.2. Procesul de fabricaţie

3.3.2.3. Caracterizare și strategie de control

3.3.2.4. Excipienţi

3.3.2.5. Studii de dezvoltare

3.3.2.6. Materiale de referinţă

3.4. Cerinţe specifice privind dispozitivele medicale care conţin medicamente pentru terapii avansate

3.4.1. Dispozitive medicale care conţin medicamente pentru terapii avansate menţionate la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007

3.4.2. Medicamentele combinate pentru terapii avansate definite la articolul 2 alineatul (1) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007

4. Cerinţe specifice privind modulul 4

4.1. Cerinţe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

4.2. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

4.2.1. Farmacologie

4.2.2. Farmacocinetică

4.2.3. Toxicologie

4.3. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obţinute prin inginerie tisulară

4.3.1. Farmacologie

4.3.2. Farmacocinetică

4.3.3. Toxicologie

5. Cerinţe specifice privind modulul 5

5.1. Cerinţe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

5.2. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

5.2.1. Studii farmacocinetice la om

5.2.2. Studii farmacodinamice la om

5.2.3. Studii de siguranţă

5.3. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică

5.3.1. Medicamente pentru terapie celulară somatică al căror mod de acţiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite

5.3.2. Biodistribuţia, persistenţa și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică

5.3.3. Studii de siguranţă

5.4. Cerinţe specifice privind produsele obţinute prin inginerie tisulară

5.4.1. Studii farmacocinetice

5.4.2. Studii farmacodinamice

5.4.3. Studii de siguranţă

▼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.

([1]) Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a produselor farmaceutice de uz uman.

([2]) JO L 193, 17.7.1991, p. 30.

▼M2

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 ([1]). 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, 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 ([2]) și de Directiva 88/320/CEE a Consiliului privind inspecția și verificarea bunei practici de laborator (BPL) ([3]).

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 ([4]) și (CE) nr. 1085/2003 ([5]) 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;

([1]) JO L 121, 1.5.2001, p. 34.
([2]) JO L 15, 17.1.1987, p. 29.
([3]) JO L 145, 11.6.1988, p. 35.
([4]) JO L 159, 27.6.2003, p. 1.
([5]) JO L 159, 27.6.2003, p. 24.

▼M2

— 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.

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.

▼M2

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 ţărilor în care s-a depus o cerere.

1.4. **Informaţii cu privire la specialiști**

Conform articolului 12 alineatul (2), specialiștii trebuie să furnizeze rapoarte detaliate ale observaţiilor lor cu privire la documentele și informaţiile care constituie dosarul pentru autorizaţia de introducere pe piaţă și în special cu privire la modulele 3, 4 și 5 (și anume documentaţia chimică, farmaceutică și biologică, documentaţia non-clinică și documentaţia clinică). Specialiștii trebuie să procedeze la o evaluare critică a calităţii produsului medicamentos și a investigaţiilor realizate pe animale și pe oameni și să prezinte toate datele relevante pentru evaluare.

Aceste cerinţe 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 autorizaţia de introducere pe piaţă. În modulul 1 se prezintă o declaraţie semnată de specialiști, alături de o scurtă descriere a pregătirii, formării și experienţei profesionale a acestora. Specialiștii trebuie să dispună de calificări tehnice sau profesionale corespunzătoare. Se declară relaţiile profesionale ale specialistului cu solicitantul.

1.5. **Cerinţe specifice pentru diferite tipuri de cereri**

Cerinţele specifice pentru diferite tipuri de cereri sunt prezentate în partea II a prezentei anexe.

1.6. **Evaluarea riscurilor pentru mediu**

După caz, cererile pentru autorizaţiile de introducere pe piaţă includ un sumar detaliat de evaluare a posibilelor riscuri pe care le prezintă pentru mediu utilizarea și/sau eliminarea produsului medicamentos și conţin propuneri pentru dispoziţii cu privire la o etichetare corespunzătoare. Se discută riscul pe care îl prezintă pentru mediu diseminarea produselor medicamentoase care conţin 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]).

Informaţiile legate de riscul pentru mediu se prezintă sub forma unui apendice la modulul 1.

Informaţiile se prezintă în conformitate cu dispoziţiile din Directiva 2001/18/CE, luându-se în considerare toate documentele de orientare publicate de Comisie în relaţie cu aplicarea directivei sus-menţionate.

Aceste informaţii conţin 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;

— informaţiile 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 informaţii suplimentare referitoare la OMG sau la produsul respectiv, relevante pentru evaluarea riscului pentru mediu;

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

▼M2

— 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.

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.

▼M2

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 implicaţiile 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 indicaţiile 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

2.7. **Sumar clinic**

Se prezintă un sumar faptic detaliat al informaţiilor 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.

Informaţiile 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

▼M2

3. MODULUL 3: INFORMAŢII CHIMICE, FARMACEUTICE ŞI BIOLOGICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONŢIN SUBSTANŢE CHIMICE ȘI/SAU BIOLOGICE ACTIVE

3.1. **Formatul și prezentarea**

Planul general al modulului 3 este după cum urmează:

— Cuprins

— Corpul de date

— *Substanţa activă*

Informaţii generale

— Nomenclatura

— Structura

— Proprietăţile generale

Fabricaţia

— Producătorul(ii)

— Descrierea procesului de fabricaţie și a controalelor procesului

— Controlul materialelor

— Controalele etapelor critice și intermediare

— Validarea și/sau evaluarea procesului

— Dezvoltarea procesului de fabricaţie

Caracterizarea

— Elucidarea structurii și a altor caracteristici

— Impurităţi

Controlul substanţei active

— Specificaţia

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Justificarea specificaţiei

Normele sau materialele de referinţă

Sistemul de închidere a recipientului

Stabilitatea

— Sumarul și concluziile privind stabilitatea

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

— Datele referitoare la stabilitate

— *Produsul medicamentos finit*

Descrierea și compoziţia produsului medicamentos

Dezvoltarea farmaceutică

— Componentele produsului medicamentos

— Substanţa activă

— Excipienţii

— Produsul medicamentos

— Dezvoltarea reţetei de fabricaţie

— Excesele admisibile

— Proprietăţile fizico-chimice și biologice

— Dezvoltarea procesului de fabricaţie

— Sistemul de închidere a recipientului

— Atributele microbiologice

— Compatibilitatea

▼M2

Fabricaţia

— Producătorul(ii)

— Formula loturilor

— Descrierea procedeului de fabricaţie și controalele procesului de fabricaţie

— Controalele etapelor critice și ale produselor intermediare

— Validarea și/sau evaluarea procesului

Controlul excipienţilor

— Specificaţii

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Justificarea specificaţiilor

— Excipienţii de origine umană sau animală

— Excipienţii noi

Controlul produsului medicamentos finit

— Specificaţie/Specificaţii

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Caracterizarea impurităţilor

— Justificarea specificaţiei/specificaţiilor

Norme sau materiale de referinţă

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*

— Instalaţii și utilaje (doar pentru produsele medicamentoase biologice)

— Evaluarea securităţii agenţilor accidentali

— Excipienţii

— *Informaţii comunitare suplimentare*

— Programul de validare a procedeului de fabricaţie a produsului medicamentos

— Dispozitivul medical

▼**M2**

— Certificatul(ele) de conformitate

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

— Bibliografie

3.2. **Cuprins: principiile și cerinţele fundamentale**

1. Datele chimice, farmaceutice și biologice furnizate includ, pentru substanţa(le) activă(e) și pentru produsul finit, toate informaţiile relevante cu privire la: elaborare, procesul de fabricaţie, caracterizare și proprietăţi, operaţii și cerinţe referitoare la controlul calităţii, stabilitate, precum și o descriere a compoziţiei și prezentarea produsului medicamentos finit.

2. Se furnizează două grupuri principale de informaţii, referitoare la substanţa(le) activă(e), respectiv la produsul medicamentos finit.

3. În plus, acest modul furnizează informaţii detaliate cu privire la materialele de bază și materiile prime utilizate în cadrul operaţiilor de fabricaţie a substanţei(lor) active și la excipienţii încorporaţi în reţeta de fabricaţie a produsului medicamentos finit.

4. Toate procedurile și metodele utilizate pentru fabricarea și controlul substanţei active și ale produsului medicamentos finit se descriu suficient de detaliat pentru a permite repetarea acestora în cadrul analizelor de control realizate la cererea autorităţii competente. Toate metodele de analiză corespund stadiului evoluţiei ştiinţei 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 menţionată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) și la capitolul (capitolele) generale.

5. Monografiile din Farmacopeea Europeană se aplică tuturor substanţelor, preparatelor și formelor farmaceutice prezentate în aceasta. În privinţa altor substanţe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naţionale.

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 impurităţi ce nu sunt controlate în monografia farmacopeei, trebuie să se declare impurităţile respective și limitele maxime admise ale acestora și să se descrie o metodă corespunzătoare de analiză. În cazurile în care o specificaţie dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea naţională a unui stat membru ar putea să fie insuficientă pentru asigurarea calităţii substanţei, autorităţile competente pot solicita titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă mai multe specificaţii corespunzătoare. Autorităţile competente informează autorităţile care răspund de farmacopeea în cauză. Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă prezintă autorităţilor detalii privind presupusa insuficienţă și specificaţiile suplimentare aplicate.

Pentru metodele analitice incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menţionată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) și la capitolul (capitolele) generale.

▼M2

6. În cazul în care materialele de bază și materiile prime, substanța(le) activă(e) sau excipientul (excipienții) nu sunt descrișI nici în Farmacopeea Europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, este acceptabilă respectarea monografia unei țări terțe. În asemenea cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de validarea metodelor analitice cuprinse în monografie și, după caz, de o traducere.

7. În cazul în care substanța activă și/sau materialele de bază și materiile prime sau excipientul (excipienții) fac obiectul unei monografii din Farmacopeea Europeană, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate care, în cazul în care este acordat de către Direcția europeană pentru calitatea produselor medicamentoase, trebuie prezentat în secțiunea corespunzătoare din acest modul. Se consideră că aceste certificate de conformitate a monografiei din Farmacopeea Europeană înlocuiesc datele relevante din secțiunile corespunzătoare descrise în acest modul. Producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricație nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Direcția europeană pentru calitatea produselor medicamentoase.

8. Pentru o substanță activă bine definită, producătorul substanței active sau solicitantul poate transmite

   (i) descrierea detaliată a metodei de fabricație,

   (ii) controlul calității pe parcursul procesului de fabricație și

   (iii) validarea procesului

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

   Cu toate acestea, în acest caz, producătorul pune la dispoziția solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru produsul medicamentos în cauză. Producătorul confirmă solicitantului, în scris, asigurarea unor loturi constante și faptul că procesul de fabricație sau specificațiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele și informațiile care vin în sprijinul cererii pentru o astfel de modificare trebuie prezentate autorităților competente; de asemenea, aceste documente și informații se furnizează solicitantului, în cazul în care ele privesc partea deschisă a dosarului permanent al substanței 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 agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*. Demonstrarea conformității cu nota pentru Îndreptar menționată mai sus se poate face fie, de preferință, printr-un certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană care a fost acordat de către Direcția europeană pentru calitatea produselor medicamentoase, fie prin furnizarea de date științifice care să justifice această conformitate.

10. Pentru agenții accidentali, trebuie prezentate informații care să evalueze riscul cu privire la contaminarea potențială cu agenți accidentali, indiferent dacă aceștia sunt nevirali sau virali, în conformitate cu indicațiile relevante precum și cu monografia generală și capitolul general din Farmacopeea Europeană.

11. Eventualele aparaturi și echipamente speciale utilizate în oricare dintre etapele procesului de fabricație și operațiunilor de control ale medicamentului se descriu suficient de detaliat.

▼**M13**

12. Dacă, în conformitate cu articolul 1 alineatul (8) al doilea paragraf sau cu articolul 1 alineatul (9) al doilea paragraf din Regulamentul (UE) 2017/745 al Parlamentului European și al Consiliului ([1]), un produs este reglementat prin prezenta directivă, dosarul autorizației de introducere pe piață include, dacă sunt disponibile, rezultatele evaluării conformității părții de dispozitiv cu cerințele generale relevante privind siguranța și performanța prevăzute în anexa I la regulamentul menționat care figurează în declarația de conformitate UE a producătorului sau în certificatul relevant eliberat de un organism notificat care permite producătorului să aplice marcajul CE pe dispozitivul medical.

    Dacă dosarul nu include rezultatele evaluării conformității menționate la primul paragraf și dacă, pentru evaluarea conformității dispozitivului, în cazul în care este utilizat separat, este necesară implicarea unui organism notificat în conformitate cu Regulamentul (UE) 2017/745, autoritatea cere solicitantului să furnizeze un aviz cu privire la conformitatea părții dispozitivului cu cerințele generale relevante privind siguranța și performanța prevăzute în anexa I la regulamentul menționat, emis de către un organism notificat desemnat în conformitate cu regulamentul menționat pentru tipul de dispozitiv în cauză.

▼**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.

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

▼M2

Toate celelalte substanţe utilizate pentru fabricarea sau extragerea substanţei(lor) active dar din care substanţa 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 fabricaţie a substanţei(lor) active

(a) Descrierea procesului de fabricaţie a substanţei(lor) active reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanţei active. Pentru a descrie într-un mod adecvat procesul de fabricaţie și controlul procesului, trebuie furnizate informaţiile corespunzătoare stabilite în indicaţiile publicate de agenţie.

(b) Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanţei(lor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informaţii cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informaţii 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 contractanţilor, precum și fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociate fabricaţiei și realizării analizelor.

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

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 substanţa activă respectă nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenţilor 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 reînsămânţare utilizat pentru fabricaţie și dincolo de acesta.

Materialele de însămânţare, 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 agenţilor accidentali.

În cazul în care prezenţa unor agenţi 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 însămânţare și bănci de celule stabilite. Pentru vaccinurile bacteriene și virale, se demonstrează caracteristicile agentului infecţios pe materialul de însămânţare. În afară de aceasta, pentru vaccinurile cu tulpini de microorganism atenuate, se demonstrează stabilitatea caracteristicilor de atenuare a microorganismului pe materialul de însămânţare; în cazul în care această dovadă nu este suficientă, caracteristicile de atenuare a microorganismului se demonstrează și în timpul producţiei.

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 dispoziţiile prevăzute în partea III a prezentei anexe.

Se descriu instalaţiile și utilajele de fabricaţie.

▼M2

(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.

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.;

▼M2

— 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 informaţii 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 dispoziţii de la articolul 8 alineatul (3) litera (c):

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

— pentru alte substanţe, denumirea internaţională nebrevetată (DIN) recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, sau, în lipsa acestora, denumirea ştiinţifică exactă; substanţele care nu au o denumire internaţională nebrevetată sau o denumire ştiinţifică 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 coloranţi, 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 coloranţii autorizaţi pentru utilizarea în produse medicamentoase ([1]) și/sau în Directiva 94/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 30 iunie 1994 privind coloranţii de uz alimentar ([2]).

Pentru a furniza „compoziţia cantitativă” a substanţelor active din produsele medicamentoase finite, este necesar, în funcţie de forma farmaceutică în cauză, să se precizeze, pentru fiecare substanţă activă, masa sau numărul de unităţi de activitate biologică, fie pe doză standard fie pe unitate de masă sau volum.

Substanţele active prezente sub formă de compuși sau derivaţi sunt desemnate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, în cazul în care este necesar sau relevant, cu ajutorul masei entităţii sau entităţilor active ale moleculei.

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

Unităţile de activitate biologică se utilizează la substanţele care nu pot fi definite molecular. În cazul în care există o unitate internaţională de activitate biologică, definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, se utilizează aceasta. În cazul în care nu există o unitate internaţională definită, unităţile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informaţii precise cu privire la activitatea substanţei prin utilizarea, după caz, a unităţilor din Farmacopeea Europeană.

([1]) JO L 11, 14.1.1978, p. 18.
([2]) JO L 237, 10.9.1994, p. 13.

▼M2

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.

(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.

▼M2

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.

(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.

▼M2

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.

▼M2

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 specificaţiile acestora. Specificaţiile includ descrierea și identificarea. După caz, se includ metode non-farmaceutice (validate).

Pentru ambalajele exterioare nefuncţionale, se furnizează numai o descriere succintă. Pentru ambalajele exterioare funcţionale, se furnizează informaţii 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 informaţiile cu privire la metodele analitice utilizate pentru a genera datele și validarea acestor metode; pentru vaccinuri, după caz, se furnizează informaţii 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 securităţii

— Interacţiuni farmacodinamice

— *Farmacocinetică*

— Metode analitice și rapoarte de validare

— Absorbţie

— Distribuţie

— Metabolism

— Excreţie

— Interacţiuni 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 coroboratoare)

— Carcinogenitatea

— Studii pe termen lung

— Studii pe termen scurt sau mediu

▼M2

— Alte studii

— Toxicitatea asupra reproducerii și dezvoltării

— Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce

— Dezvoltarea embrio-fetală

— Dezvoltarea prenatală și postnatală

— Studiile în care puii (animale tinere) se tratează și se evaluează suplimentar

— Toleranţa locală

— *Alte studii de toxicitate*

— Antigenitatea

— Imunotoxicitatea

— Studiile mecaniciste

— Dependența

— Metaboliţii

— Impuritățile

— Altele

— Bibliografia

4.2. **Cuprins: principiile și cerinţele fundamentale**

Se acordă o atenţie 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 condiţiile 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 informaţii cu privire la potenţialul 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 dispoziţiilor din prezenta parte la fiecare produse în parte; în consecinţă, 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 interferenţei acestora;

   se iau în considerare examinarea funcţiei de reproducere, a toxicităţii 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.

▼M2

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, acţiunile 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 timp-efect etc. Ori de câte ori este posibil, se fac comparaţii cu o substanţă sau cu substanţe cu o acţiune terapeutică similară.

— În al doilea rând, solicitantul analizează efectele farmacodinamice potenţiale indezirabile ale substanţei asupra funcţiilor fiziologice. Aceste analize se realizează la doze în intervalul terapeutic anticipat și peste acesta. Trebuie să se facă o descriere amănunţită a metodelor experimentale, cu excepţia 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 substanţei, acestea trebuie studiate.

Pentru interacţiunea farmacodinamică a produselor medicamentoase, premisele farmacologice sau indicaţiile efectului terapeutic pot sugera teste pentru combinaţiile de substanţe active. În primul caz, studiul farmacodinamic evidenţiază acele interacţiuni care ar putea crea o combinaţie valoroasă în întrebuinţarea terapeutică. În al doilea caz, în cazul în care justificarea ştiinţifică a combinaţiei se obţine prin experimentare terapeutică, studiul stabilește dacă este posibilă demonstrarea efectelor anticipate ale combinaţiei pe animale și se cercetează, cel puţin, importanţa oricăror efecte colaterale.

4.2.2. *Farmacocinetică*

Farmacocinetica reprezintă studiul traseului substanţei active și al metaboliţilor acesteia în interiorul organismului și cuprinde studiul absorbţiei, distribuţiei, metabolismului (biotransformării) și excretării substanţelor respective.

Studiul acestor faze diferite se poate realiza în principal prin metode fizice, chimice sau eventual biologice, precum și prin observarea activităţii farmacodinamice normale a substanţei în cauză.

Informaţiile referitoare la distribuţie și eliminare sunt necesare în toate situaţiile în care aceste date sunt indispensabile pentru determinarea dozajului la oameni și pentru substanţele chemoterapeutice (antibiotice etc.) și substanţele a căror întrebuinţare depinde de efectele lor nefarmacodinamice (de exemplu numeroși agenţi 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, interacţiune între produse medicamentoase).

▼M2

Este necesar studiul farmacocinetic al tuturor substanţelor active din punct de vedere farmacologic. Pentru combinaţiile noi de substanţe cunoscute, care au fost studiate în conformitate cu dispoziţiile 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 reacţiilor toxice care pot să apară în urma unei singure administrări a substanţei sau substanţelor active conţinute în produsul medicamentos în cauză, în proporţia și starea fizico-chimică în care sunt prezente în produsul efectiv.

Testul de toxicitate la doză unică trebuie să se realizeze în conformitate cu indicaţiile relevante publicate de agenţie.

(b) Toxicitatea la doze repetate

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

În general, se preferă realizarea a două teste: unul pe termen scurt, care durează între două și patru săptămâni, și altul pe termen lung. Durata celui din urmă depinde de condiţiile utilizării clinice. Scopul acestuia este descrierea efectelor indezirabile potenţiale cărora trebuie să li se acorde atenţie în cadrul studiilor clinice. Durata este definită în indicaţiile relevante publicate de agenţie.

(c) Genotoxicitatea

Studiul potenţialului mutagen și clastogen are ca scop evidenţierea modificărilor pe care le poate provoca o substanţă în materialul genetic al indivizilor sau celulelor. Substanţele mutagene pot prezenta un risc pentru sănătate, dat fiind faptul că expunerea la un mutagen presupune riscul cauzării mutaţiei liniei germinale, cu posibilitatea disfuncţiilor moștenite, precum și riscul mutaţiilor somatice, inclusiv al celor care conduc la apariţia cancerului. Aceste studii sunt obligatorii pentru orice substanţă nouă.

(d) Carcinogenitatea

În mod normal, sunt necesare teste care să evidenţieze efectele carcinogene:

1. Aceste studii se realizează pentru orice produs medicamentos a cărui utilizare clinică preconizată are loc pe o perioadă prelungită din viaţa 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 potenţialul 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.

▼M2

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 funcţiei reproductive masculine sau feminine, precum și efectele nocive asupra descendenţilor se realizează prin intermediul unor teste corespunzătoare.

Aceste teste cuprind studii ale efectelor asupra funcţiei reproductive a masculilor sau femelelor adulte, studii ale efectelor toxice și teratogene la toate stadiile de dezvoltare de la concepţie 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 funcţie de utilizarea indicată a produsului medicamentos, se pot justifica studii suplimentare privind dezvoltarea în cazul administrării produsului medicamentos la descendenţi.

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 puţin 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 cunoștinţelor științifice în momentul depunerii cererii.

(f) Toleranţă locală

Studiile de toleranţă locală au ca scop determinarea tolerării produselor medicamentoase (atât a substanţelor active cât și a excipienţilor) 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 acţiunilor fizico-chimice pure ale produsului de cele toxicologice sau farmacodinamice.

Testele de toleranţă locală se realizează în cazul în care preparatul a fost elaborat pentru uz uman, utilizându-se vehiculul și/sau excipienţii în tratamentul lotului/loturilor martor. Ori de câte ori este necesar, se includ substanţe martor pozitive/de referinţă.

Conceptul testelor de toleranţă locală (alegerea speciilor, durata, frecvenţa și calea de administrare, dozele) vor depinde de problema analizată și de condiţiile 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 condiţia ca rezultatele testelor să fie de o calitate și o utilitate comparabilă pentru scopul evaluării securităţii.

▼M2

Pentru substanţele chimice aplicate pe piele (exemplu dermice, rectale, vaginale), potenţialul de sensibilizare se evaluează cel puţin 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 bioechivalenţă

— 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 interacţiunii hepatice

— Rapoartele studiilor care utilizează alte biomateriale umane

— *Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om*

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică și de toleranţă iniţială la subiecţii sănătoși

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică și de toleranţă iniţială la pacienţi

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor intrinseci

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor extrinseci

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică la populaţie

— *Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om*

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică și de farmacocinetică/farmacodinamică la subiecţii sănătoși

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică și de farmacocinetică/farmacodinamică la pacienţi

— *Rapoartele studiilor de eficacitate și securitate*

— Rapoartele de studiu ale studiilor clinice controlate referitoare la indicaţia invocată

▼M2

— Rapoartele studiilor clinice necontrolate

— 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.

▼M2

Sponsorul sau alt posesor de date păstrează, în întregime, pe perioada autorizării produsului, orice altă documentaţie referitoare la studiu. Această documentaţie include: protocolul care include justificarea, obiectivele, modelul statistic și metodologia studiului, cu condiţiile în care se realizează și se gestionează acesta și detaliile referitoare la produsul studiat, produsul medicamentos de referinţă și/sau placebo utilizat; procedurile de exploatare standard; toate avizele în scris asupra protocolului și procedurilor; broșura cercetătorului; foile de observaţie 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.

În plus, pentru studiile realizate în cadrul Comunităţii Europene, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă ia toate măsurile suplimentare pentru a asigura documentaţia în conformitate cu dispoziţiile Directivei 2001/20/CE și pentru a aplica indicaţiile detaliate.

Se prezintă documente în sprijinul oricărei modificări privind posesia datelor.

Toate datele și documentele se pun la dispoziţia autorităţilor relevante, la cererea acestora.

(d) Informaţiile referitoare la fiecare studiu clinic trebuie să fie suficient de amănunţite pentru a permite o apreciere obiectivă, după cum urmează:

— protocolul care include justificarea, obiectivele, modelul statistic și metodologia studiului, cu condiţiile 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, funcţiile, calificările și responsabilităţile clinice ale fiecăruia dintre ei, condiţiile în care s-a realizat studiul și ansamblul de informaţii cu privire la fiecare pacient în parte, care cuprind foile de observaţie clinică pentru fiecare subiect inclus în studiu;

— raportul final, semnat de cercetător și, pentru studiile realizate în mai multe centre, de toţi cercetătorii sau cercetătorii coordonatori (principali).

(e) Informaţiile referitoare la studiile clinice menţionate anterior se prezintă autorităţilor competente. Cu toate acestea, cu acordul autorităţilor competente, solicitantul poate să omită o parte din aceste informaţii. Documentaţia completă se prezintă imediat, la cerere.

Cercetătorul exprimă, în concluziile sale cu privire la datele experimentale, un aviz cu privire la securitatea produsului în condiţii normale de utilizare, toleranţa faţă de produs, eficacitatea acestuia și orice informaţii utile referitoare la indicaţii și contraindicaţii, dozare și durata medie a tratamentului, precum și orice precauţii 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.

▼M2

(f) Se face un sumar al observaţiilor clinice pentru fiecare studiu, în care se indică următoarele:

1. numărul și sexul subiecţilor trataţi;

2. selecţia și distribuţia pe vârste a grupelor de pacienţi cercetaţi și testele comparative;

3. numărul pacienţilor retraşi prematur din studiu și motivele acestei retrageri;

4. în cazul în care s-au realizat studii controlate în condiţiile menţionate 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. frecvenţa reacţiilor adverse observate;

6. detalii referitoare la pacienţii pentru care ar putea exista un risc sporit, de exemplu persoanele în vârstă, copiii, femeile în timpul sarcinii sau menstruaţiei, sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenţie deosebită;

7. parametrii sau criteriile de evaluare a eficacităţii și rezultatele interpretate în funcţie de aceşti parametri;

8. o evaluare statistică a rezultatelor, în cazul în care acest lucru este necesar pentru reprezentarea studiilor și a factorilor variabili implicaţi.

(g) În afară de aceasta, cercetătorul prezintă întotdeauna observaţiile sale cu privire la:

1. orice semne de obișnuinţă, dependenţă sau dificultate de dezobișnuire a pacienţilor de produsul medicamentos în cauză;

2. orice interacţiuni cu alte produse medicamentoase administrate concomitent, care au fost observate;

3. criteriile care determină excluderea anumitor pacienţi din studiu;

4. eventualele decese care survin pe parcursul studiului sau în perioada de urmărire.

(h) Informaţiile referitoare la o nouă combinaţie de substanţe medicamentoase trebuie să fie identice cu cele necesare pentru produsele medicamentoase noi și trebuie să dovedească securitatea și eficacitatea combinaţiei.

(i) Omiterea totală sau parţială a datelor trebuie explicată. În cazul în care în timpul studiului se obţin 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 acţiunii 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 bioechivalenţă, rapoartele cu privire la corelaţia *in vitro*și *in vivo*și metodele bioanalitice și analitice.

În afară de aceasta, după caz, se realizează o evaluare a biodisponibilităţii, în cazul în care este necesară demonstrarea bioechivalenţei produselor medicamentoase menţionate la articolul 10 alineatul (1) litera (a).

▼M2

5.2.2. *Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane*

În sensul prezentei anexe, biomateriale umane înseamnă orice proteine, celule, ţesuturi, și materiale asociate derivate din surse umane care se utilizează *in vitro* sau *ex vivo* pentru a evalua proprietăţile farmacocinetice ale substanţelor medicamentoase.

În această privinţă, trebuie furnizate rapoarte ale studiului privind fixarea proteinelor din plasmă, ale studiilor interacţiunii metabolismului hepatic și substanţelor active și ale studiilor care utilizează alte biomateriale umane.

5.2.3. *Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om*

(a) Se descriu următoarele caracteristici farmacocinetice:

— absorbţia (viteza și intensitatea);

— distribuţia;

— metabolismul;

— excreţia.

Se descriu aspectele clinice importante, care includ implicarea datelor cinetice în elaborarea schemei pentru administrarea medicamentului, în special pentru pacienţii cu risc, și diferenţele dintre om și speciile de animale utilizate în studiile preclinice.

În afară de studiile farmacocinetice standard cu probe multiple, analizele farmacocinetice ale populaţiei pe baza colectării prin sondaj de probe pe parcursul studiilor clinice pot, de asemenea, să abordeze aspecte legate de contribuţiile factorilor intrinseci și extrinseci la variabilitatea relaţiei doză-răspuns farmacocinetic. Se furnizează rapoarte ale studiilor farmacocinetice și de toleranţă iniţială la subiecţii sănătoși și la pacienţi, rapoarte ale studiilor farmacocinetice care să evalueze efectele factorilor intrinseci și extrinseci și rapoarte ale studiilor farmacocinetice pe populaţie.

(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 acţiunii farmacologice.

Se studiază interacţiunile farmacocinetice dintre substanţa activă și alte produse sau substanţe medicamentoase.

5.2.4. *Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om*

(a) Se demonstrează acţiunea farmacodinamică corelată cu eficacitatea, care include:

— relaţia doză - răspuns și evoluţia acesteia de-a lungul timpului;

— justificarea dozelor și a condiţiilor de administrare;

— modul de acţiune, în cazul în care este posibil.

Se descrie acţiunea 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 acţiunii farmacologice.

▼M2

Se studiază interacţiunile farmacodinamice dintre substanţa activă și alte produse sau substanţe medicamentoase.

5.2.5. *Rapoartele studiilor de eficacitate și securitate*

5.2.5.1. Rapoartele studiilor clinice controlate referitoare la indicaţia 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 situaţii, să fie mai adecvată compararea eficacităţii 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 amănunţită a metodelor statistice ce urmează să fie utilizate, numărul și motivele includerii pacienţilor (inclusiv o estimare a semnificaţiei studiului), importanţa acordată și o descriere a unităţii statistice. Se documentează metodele luate pentru evitarea erorilor, în special metodele de randomizare. Nu trebuie să se considere că includerea unui număr mare de subiecţi într-un studiu poate înlocui, în mod adecvat, un studiu controlat corespunzător.

Datele referitoare la securitate se revizuiesc luându-se în considerare indicaţiile publicate de către Comisie, acordându-se o atenţie deosebită evenimentelor care conduc la modificări ale dozei sau necesitatea medicaţiei concomitente, efectelor negative grave, evenimentelor care conduc la retragere și deceselor. Se identifică eventualii pacienţi sau grupe de pacienţi care prezintă un nivel ridicat de risc, acordându-se o atenţie deosebită pacienţilor potenţial vulnerabili care ar putea fi prezenţi în număr redus, de exemplu copii, femei însărcinate, persoane de vârsta a treia fragile, persoane cu anormalităţi evidente ale metabolismului sau excreţiei etc. Se descrie implicaţia evaluării securităţii pentru posibilele utilizări ale produsului medicamentos.

5.2.5.2. Rapoartele studiilor clinice necontrolate, rapoartele analizelor datelor obţinute în cadrul mai multor studii și rapoartele altor studii clinice

Se furnizează rapoartele menţionate.

5.2.6. *Rapoarte ale experienţei după introducerea pe piaţă*

În cazul în care produsul medicamentos este autorizat deja în alte ţări, se furnizează informaţii cu privire la reacţiile adverse ale produsului medicamentos în cauză și ale produselor medicamentoase ce conţin aceeași substanţă activă/aceleași substanţe active, în cazul în care este posibil, în funcţie de ratele utilizării produsului.

▼M2

5.2.7. *Foile de observaţie clinică și listele individuale ale pacienţilor*

În cazul în care se furnizează în conformitate cu indicaţiile relevante publicate de către agenţie, foile de observaţie clinică și listele individuale ale pacienţilor se furnizează și se prezintă în aceeași ordine ca rapoartele studiilor clinice și se indexează după studiu.

PARTEA II

DOSARELE STANDARDIZATE PENTRU AUTORIZAŢIA DE INTRODUCERE PE PIAŢĂ ȘI CERINŢELE SPECIFICE

Anumite produse medicamentoase prezintă caracteristici specifice de o asemenea natură încât toate cerinţele dosarului de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă stabilite în partea I a prezentei anexe trebuie adaptate. Pentru a lua în considerare aceste situaţii particulare, solicitanţii respectă o prezentare corespunzătoare și adaptată a dosarului.

1. UTILIZAREA MEDICALĂ BINE STABILITĂ

Pentru produsele medicamentoase a(le) căror substanţă(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 ştiinţifică detaliată, caracteristicile non-clinice și clinice.

Pentru a demonstra utilizarea medicală bine stabilită, se aplică următoarele reguli specifice:

(a) Factorii care trebuie luaţi în considerare pentru a stabili utilizarea medicală bine stabilită a componentelor produselor medicamentoase sunt:

— perioada în care s-a utilizat substanţa;

— aspectele cantitative ale utilizării substanţei;

— gradul de interes ştiinţific faţă de utilizarea substanţei (reflectat în literatura ştiinţifică de specialitate publicată) și

— coerenţa evaluărilor ştiinţifice.

În consecinţă, este posibil să fie necesare termene diferite pentru definirea „utilizării bine stabilite” a diferitelor substanţe. 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 substanţei în cauză ca produs medicamentos în Comunitate.

(b) Documentaţia prezentată de solicitant trebuie să cuprindă toate aspectele evaluării securităţii și/sau eficacităţii 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 piaţă și literatura ştiinţifică publicată, referitoare la studii, sub formă de studii epidemiologice, în special studii epidemiologice comparative. Trebuie comunicată toată documentaţia, atât cea favorabilă cât și cea nefavorabilă. În ceea ce privește dispoziţiile 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 piaţă, studii epidemiologice etc.), nu numai datele referitoare la teste și studii, poate servi drept o dovadă valabilă a securităţii și eficacităţii unui produs, în cazul în care o cerere explică și justifică utilizarea acestor surse de informaţie într-un mod satisfăcător.

▼M2

(c) Trebuie să se acorde o atenţie deosebită informaţiilor 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 relevanţa datelor prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piaţă. Trebuie să se stabilească cazul în care produsul studiat se poate considera ca fiind similar cu produsul pentru care se va acorda autorizaţia de introducere pe piaţă, în ciuda diferenţelor existente.

(e) Experienţa după introducerea pe piaţă pentru alte produse care conţin aceleași componente are o importanţă deosebită și se recomandă ca solicitantul să acorde o atenţie specială acestui subiect.

2. PRODUSELE MEDICAMENTOASE ÎN ESENŢĂ SIMILARE

(a) Cererile în baza articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (i) (produse similare în esenţă) conţin datele prevăzute în modulele 1, 2 și 3 din partea I a prezentei anexe, cu condiţia ca solicitantul să fi primit aprobarea titularului autorizaţiei originale de introducere pe piaţă în vederea trimiterilor încrucișate la conţinutul modulelor 4 și 5 ale acestuia.

(b) Cererile în baza articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (iii) (produse similare în esenţă, respectiv produse generice) conţin datele prevăzute în modulele 1, 2 și 3 din partea I a prezentei anexe, împreună cu datele referitoare la biodisponibilitate și bioechivalenţă cu produsul medicamentos original, cu condiţia 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 atenţie deosebită următoarelor elemente:

— motivele pentru care se invocă similaritatea esenţială;

— un sumar al impurităţilor prezente în loturile de substanţă(e) activă(e), precum și al impurităţilor 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 piaţă, alături de o evaluare a acestor impurităţi;

— o evaluare a studiilor de bioechivalenţă sau o prezentare a motivelor pentru care nu s-au realizat studii cu privire la indicaţia referitoare la „investigarea biodisponibilităţii și bioechivalenţei”;

— o actualizare a literaturii de specialitate publicate, relevante pentru substanţă și pentru cererea de faţă. Poate fi acceptabilă adnotarea în acest scop a articolelor din revistele specializate;

— fiecare afirmaţie din sumarul caracteristicilor produsului care nu se cunoaște sau nu se poate deduce din proprietăţile 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 esenţială, acesta trebuie să furnizeze date suplimentare care să demonstreze echivalenţa proprietăţilor de securitate și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivaţi ale/ai unei substanţe active autorizate.

3. DATELE SUPLIMENTARE NECESARE ÎN SITUAŢII SPECIFICE

În cazul în care substanţa activă a unui produs medicamentos similar în esenţă conţine aceeași fracţiune terapeutică pe care o conţine produsul original autorizat asociată cu o sare diferită/un complex esteric/un derivat diferit, se prezintă dovezi că nu are loc nici o schimbare a farmacocineticii fracţiunii, a farmacodinamicii și/sau a toxicităţii care ar putea modifica profilul securităţii/eficacităţii. În caz contrar, această asociaţie se consideră drept o substanţă activă nouă.

▼M2

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) P r i n c i p i i l e

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]).

([1]) JO L 313, 13.12.2000, p. 22.

▼M2

— Fiecare centru sau instituţie de fracţionare/prelucrare a plasmei umane pregătește și actualizează în permanenţă ansamblul de informaţii detaliate relevante referitoare la dosarul permanent pentru plasmă.

— Dosarul permanent pentru plasmă se prezintă agenţiei sau autorităţii competente de către solicitantul unei autorizaţii de introducere pe piaţă sau de către titularul unei autorizaţii de introducere pe piaţă. În cazurile în care solicitantul unei autorizaţii de introducere pe piaţă sau titularul unei autorizaţii de introducere pe piaţă diferă de titularul dosarului permanent pentru plasmă, dosarul permanent pentru plasmă se pune la dispoziţia solicitantului sau titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă în vederea transmiterii către autoritatea competentă. În orice caz, solicitantul sau titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă își asumă integral răspunderea pentru produsul medicamentos în cauză.

— Autoritatea competentă care evaluează autorizaţia de introducere pe piaţă așteaptă emiterea certificatului de către agenţie înainte de a lua o decizie cu privire la cerere.

— Orice dosar pentru autorizaţia de introducere pe piaţă care conţine o componentă pe bază de plasmă umană face trimitere la dosarul permanent pentru plasmă corespunzător plasmei utilizate ca material de bază/materie primă.

(b) C u p r i n s

În conformitate cu dispoziţiile articolului 109, astfel cum a fost modificat prin Directiva 2002/98/CE, care stabilește cerinţele pentru donatori și testarea donaţiilor, dosarul permanent pentru plasmă include informaţii cu privire la plasma utilizată ca material de bază/ materie primă, în special:

1. Originea plasmei

(i) informaţii cu privire la centrele sau institutele în care se realizează colectarea sângelui/plasmei, inclusiv inspecţia și aprobarea, și date epidemiologice cu privire la infecţiile transmisibile prin sânge;

(ii) informaţii cu privire la centrele sau instituţiile în care se realizează analizele donaţiilor și a băncilor de plasmă, inclusiv categoria inspecţiei și a aprobării;

(iii) criterii de selecţie/excludere a donatorilor de sânge/plasmă;

(iv) sistemul adoptat pentru a permite urmărirea căii urmate de fiecare donaţie, de la instituţia 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 donaţiilor și băncilor de sânge/plasmă în vederea detectării agenţilor infecţioși, inclusiv informaţii 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 informaţiile privind soluţiile anticoagulante utilizate;

(iv) condiţiile de depozitare și transport al plasmei;

▼M2

(v) procedurile pentru eventuala evidenţă ţinută 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 fracţionarea/prelucrarea plasmei, pe de o parte, și centrele sau instituţiile de colectare și analiză a sângelui/plasmei, pe de altă parte, care defineşte condiţiile interacţiunii lor și specificaţiile 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 obţinut sau sunt pe cale să obţină o autorizaţie de introducere pe piaţă, inclusiv a produselor medicamentoase menţionate 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 autorizaţiei de introducere pe piaţă furnizează autorităţii competente un dosar complet, care este însoţit de un dosar permanent separat pentru plasmă, în cazul în care nu există deja unul.

— Dosarul permanent pentru plasmă face obiectul unei evaluări ştiinţifice și tehnice realizate de către agenţie. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislaţia europeană pentru dosarul permanent pentru plasmă, care este însoţit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunităţii.

— Dosarul permanent pentru plasmă se actualizează și se recertifică anual.

— Modificările aduse ulterior condiţiilor din dosarul permanent pentru plasmă trebuie să urmeze procedura de evaluare prevăzută în Regulamentul (CE) nr. 542/95 ([1]) al Comisiei privind examinarea modificării condiţiilor unei autorizaţii de introducere pe piaţă 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 Agenţiei europene pentru evaluarea produselor medicamentoase ([2]). Condiţiile de evaluare a acestor modificări sunt stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1085/2003.

— Într-o a doua etapă în raport cu dispoziţiile de la prima, a doua, a treia și a patra liniuţă, autoritatea competentă care urmează să acorde sau care a acordat autorizaţia de introducere pe piaţă ia în considerare certificarea, recertificarea sau modificarea dosarului permanent pentru plasmă privind produsul medicamentos/produsele medicamentoase în cauză.

([1]) JO L 55, 11.3.1995, p. 15.
([2]) JO L 214, 24.8.1993, p. 1.

▼M2

— Prin derogare de la dispoziţiile de la a doua liniuţă 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 autorizaţie de introducere pe piaţă se limitează la un singur stat membru, autoritatea competentă a statului membru în cauză procedează la evaluarea ştiinţifică și tehnică a dosarului permanent pentru plasmă menţionat.

1.2. **Vaccinuri**

Pentru vaccinurile de uz uman și prin derogare de la dispoziţiile modulului 3 privind „Substanţa(le) activă(e)” se aplică următoarele cerinţe în cazul în care se bazează pe utilizarea unui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil.

Dosarul de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă 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 substanţă activă din vaccinul respectiv.

(a) P r i n c i p i i l e

În sensul prezentei anexe:

— Dosar permanent pentru antigenul vaccinabil înseamnă o secţiune autonomă a unui dosar de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă pentru un vaccin, care cuprinde toate informaţiile relevante de natură biologică, farmaceutică și chimică cu privire la fiecare dintre substanţele active care fac parte din produsul medicamentos respectiv. Secţiunea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau combinate prezentate de același solicitant sau titular al unei autorizaţii de introducere pe piaţă.

— Un vaccin poate conţine unul sau mai multe antigene vaccinabile diferite. Într-un vaccin există tot atâtea substanţe active câte antigene vaccinabile.

— Un vaccin combinat conţine cel puţin două antigene vaccinabile diferite destinate să prevină una sau mai multe boli infecţioase.

— Un vaccin monovalent reprezintă un vaccin care conţine un antigen vaccinabil destinat să prevină o singură boală infecţioasă.

(b) C u p r i n s

Dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil cuprinde următoarele informaţii extrase din partea relevantă (Substanţa activă) a modulului 3 privind „Datele de calitate” definite în partea I a prezentei anexe:

Substanţa activă

1. Informaţii generale, inclusiv conformitatea cu monografia(ile) relevantă(e) din Farmacopeea Europeană.

2. Informaţii privind fabricaţia substanţei active: această rubrică trebuie să cuprindă procesul de fabricaţie, informaţii privind materialele de bază și materiile prime, măsuri specifice privind EST și evaluarea securităţii agenţilor accidentali, instalaţiile și utilajele.

3. Caracterizarea substanţei active

4. Controlul calităţii substanţei active

5. Norme și materiale de referinţă

6. Recipientul și sistemul de închidere al substanţei active

7. Stabilitatea substanţei active

▼M2

(c) Evaluarea și certificarea

— Pentru vaccinurile noi care conţin un antigen vaccinabil nou, solicitantul prezintă autorităţii competente un dosar de cerere complet pentru autorizaţia de introducere pe piaţă, 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 ştiinţifică şi tehnică a fiecărui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil se efectuează de către agenţie. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislaţia europeană pentru dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil, care este însoţit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunităţii.

— Dispoziţiile de la prima liniuţă se aplică de asemenea fiecărui vaccin care constă dintr-o combinaţie nouă de antigene vaccinabile, indiferent dacă unul sau mai multe dintre aceste vaccinuri intră sau nu în compoziţia unor vaccinuri autorizate deja în Comunitate.

— Modificările aduse conţinutului unui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil pentru un vaccin autorizat în Comunitate fac obiectul unei evaluări ştiinţifice şi tehnice realizate de către agenţie în conformitate cu procedura stabilită în Regulamentul (CE) nr. 1085/2003 al Comisiei. În cazul unei evaluări pozitive, agenţia emite un certificat de conformitate cu legislaţia comunitară pentru dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunităţii.

— Prin derogare de la dispoziţiile de la prima, a doua şi a treia liniuţă de la prezenta literă (evaluare şi certificare), în cazurile în care un dosar permanent pentru antigenul vaccinabil corespunde numai unui vaccin care face obiectul unei autorizaţii de introducere pe piaţă care nu a fost/nu urmează să fie acordată în conformitate cu o procedură comunitară şi, cu condiţia ca vaccinul autorizat să conţină antigene vaccinabile care nu au fost evaluate printr-o procedură comunitară, evaluarea ştiinţifică şi tehnică a acestui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil şi a modificărilor ulterioare la acesta se realizează de către autoritatea competentă naţională care a acordat autorizaţia de introducere pe piaţă.

— Într-o a doua etapă în raport cu dispoziţiile de la prima, a doua, a treia şi a patra liniuţă, autoritatea competentă care va acorda sau a acordat autorizaţia de introducere pe piaţă ia în considerare certificarea, recertificarea sau modificarea dosarului permanent pentru antigenul vaccinabil privind produsul medicamentos/produsele medicamentoase în cauză.

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 substanţa activă este acea parte din reţeta de fabricaţie prevăzută să poarte sau să fixeze izotopul radioactiv. Descrierea metodei de fabricaţie 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. Specificaţiile 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 esenţial pentru marcarea radioactivă. Se descrie de asemenea structura compusului marcat radioactiv.

▼M2

Pentru izotopii radioactivi, se analizează reacţiile nucleare pe care le presupun aceștia.

Într-un generator, se consideră substanţe active atât izotopul radioactiv iniţial, cât și izotopul radioactiv de dezintegrare.

(b) Se furnizează detalii privind natura izotopului radioactiv, identitatea izotopului, posibilele impurităţi, purtătorul, utilizarea și activitatea specifică.

(c) Materialele de bază includ materialele ţintă ale radiaţiei.

(d) Se furnizează considerente cu privire la puritatea chimică/radiochimică și la relaţia acesteia cu biodistribuţia.

(e) Se descriu puritatea izotopului radioactiv, puritatea radiochimică și activitatea specifică.

(f) Pentru generatori, sunt necesare detalii privind analiza izotopilor radioactivi iniţiali și de dezintegrare. Pentru eluaţi-generatori, se prezintă testele pentru izotopii radioactivi de bază și pentru alte componente ale sistemului generator.

(g) Cerinţa cu privire la exprimarea conţinutului de substanţă activă în termeni de masă a entităţilor 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 radiaţie.

(h) Pentru seturi, specificaţiile produsului finit includ testarea performanţei produselor după marcarea radioactivă. Se includ controalele corespunzătoare ale purităţii radiochimice și radioizotopice ale compusului marcat radioactiv. Se identifică și se analizează cantitativ orice material fundamental pentru marcarea radioactivă.

(i) Se furnizează informaţii 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 toxicităţii cu o doză de radiaţie. În diagnostic, aceasta este o consecinţă a întrebuinţării produselor farmaceutice radioactive; în terapie, este o proprietate dorită. În consecinţă, în evaluarea securităţii și eficacităţii produselor farmaceutice radioactive, trebuie să se ia în considerare condiţiile pentru produsele medicamentoase și aspectele dozării radiaţiilor. Se studiază expunerea organelor/ţesuturilor la radiaţii. Dozele de radiaţii absorbite se calculează în conformitate cu un sistem recunoscut internaţional pentru o anumită cale de administrare, care se specifică.

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 informaţii care ar aborda posibilele consecinţe ale unei eficacităţi slabe a marcării radioactive sau ale unei disocieri *in vivo* a substanţei marcate radioactiv, adică aspecte legate de efectele produse la pacient de un radionuclid liber. În plus, este de asemenea necesar să se prezinte informaţiile relevante referitoare la riscurile profesionale, adică expunerea la radiaţii a personalului spitalicesc și a mediului.

▼M2

În special, după caz, se furnizează următoarele informaţii:

Modulul 3

Dispoziţiile 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 dispoziţiile referitoare la buna practică de laborator, stabilite în Directivele 87/18/CEE și 88/320/CEE ale Consiliului, exceptând cazurile în care se justifică absenţa acestor rezultate.

În acest caz special, studiile de mutagenitate pentru izotopii radioactivi nu se consideră utile.

Se prezintă informaţii cu privire la toxicitatea și dispoziţia chimică a izotopului „rece” relevant.

Modulul 5

Informaţiile 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 informaţii care să demonstreze utilitatea chimică a precursorului farmaceutic radioactiv în cazul în care acesta este atașat moleculelor purtătoare relevante.

3. PRODUSELE MEDICAMENTOASE HOMEOPATE

Prezenta secţiune stabilește dispoziţiile specifice cu privire la aplicarea modulelor 3 și 4 în cazul produselor medicamentoase homeopate, definite la articolul 1 alineatul (5).

Modulul 3

Dispoziţiile din modulul 3 se aplică documentelor prezentate în conformitate cu articolul 15 în înregistrarea simplificată a produselor medicamentoase homeopate menţionate la articolul 14 alineatul (1), precum și documentelor pentru autorizarea altor produse medicamentoase homeopate menţionate la articolul 16 alineatul (1) cu următoarele modificări.

(a) Terminologia

Numele latin al susei homeopate descrise în dosarul de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă trebuie să fie în conformitate cu titlul latin din Farmacopeea Europeană sau, în absenţa acestuia, dintr-o farmacopee oficială a unui stat membru. După caz, se furnizează denumirea tradiţională (denumirile tradiţionale) care se utilizează în fiecare stat membru.

(b) Controlul materialelor de bază

Informaţiile și documentele referitoare la materialele de bază, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluţia finală destinată încorporării în produsul medicamentos finit, care însoţesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la susa homeopată.

▼M2

Cerinţele generale de calitate se aplică tuturor materialelor de bază și materiilor prime, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricaţie până la diluţia 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 diluţia finală destinată încorporării în produsul finit din cauza gradului ridicat de diluţie. Fiecare etapă a procesului de fabricaţie de la materialele de bază până la diluţia finală destinată încorporării în produsul finit trebuie să se descrie amănunţit.

În cazul în care intervin diluţii, etapele de diluare menţionate trebuie să se desfășoare în conformitate cu metodele de fabricaţie homeopată stabilite în monografia relevantă din Farmacopeea Europeană sau, în absenţa acesteia, într-o farmacopee oficială a unui stat membru.

(c) Testele de control pe produsul finit

Produselor medicamentoase homeopate finite li se aplică cerinţele generale de calitate; solicitantul trebuie să justifice orice excepţie 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 fabricaţie și diluare.

(d) Teste de stabilitate

Trebuie demonstrată stabilitatea produsului finit. În general, datele referitoare la stabilitate de la susele homeopate sunt transferabile diluţiilor/trituraţilor obţinute din acestea. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analizarea substanţei active din cauza gradului de diluţie, pot fi acceptate datele de stabilitate ale formei farmaceutice.

Modulul 4

Dispoziţiile din modulul 4 se aplică înregistrării simplificate a produselor medicamentoase homeopate prevăzute la articolul 14 alineatul (1), cu următoarele specificaţii:

toate informaţiile 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

Dispoziţiile 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 cunoștinţelor știinţifice în momentul depunerii cererii.

▼M2

Se analizează următoarele elemente specifice produselor medicamentoase pe bază de plante:

1. Substanţele pe bază de plante şi preparatele pe bază de plante

În sensul prezentei anexe, termenii „substanţe și preparate pe bază de plante” se consideră echivalenţi cu termenii „produse medicamentoase pe bază de plante și preparate medicamentoase pe bază de plante”, definiţi în Farmacopeea Europeană.

În ceea ce privește nomenclatura substanţei pe bază de plante, se furnizează denumirea ştiinţifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părţile plantei, definiţia substanţei pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menţionate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

În ceea ce privește nomenclatura preparatului pe bază de plante, se furnizează denumirea ştiinţifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părţile plantei, definiţia preparatului pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menţionate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

Pentru documentarea secţiunii structurii pentru substanţa(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 secţiunii referitoare la producătorul substanţei pe bază de plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui furnizor, inclusiv a contractanţilor, și fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociată cu procesul de producţie/colectare și testare.

Pentru documentarea secţiunii referitoare la producătorul preparatului pe bază de plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanţilor, și fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociată cu procesul de producţie și testare a preparatului pe bază de plante, după caz.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricaţie și a controalelor procesului pentru substanţa pe bază de plante, se furnizează informaţii care să descrie în mod adecvat producţia plantelor și colectarea plantelor, inclusiv sursa geografică a plantei medicinale și a culturii, condiţiile de recoltare, uscare și depozitare.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricaţiei și a controalelor procesului pentru preparatul pe bază de plante, se furnizează informaţii care să descrie în mod adecvat procesul de fabricaţie a preparatului pe bază de plante, inclusiv descrierea prelucrării, solvenţii și reactivii, etapele de purificare și standardizarea.

În ceea ce privește procesul de fabricaţie, se furnizează un sumar succint în care se descrie realizarea substanţei(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 compoziţiei fito-chimice a substanţei(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz, utilizate în datele bibliografice coroboratoare cu substanţa(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, conţinute ca substanţă(e) activă(e) în produsul medicamentos pe bază de plante pentru care s-a depus cererea.

▼M2

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.

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.

▼M9

PARTEA IV

MEDICAMENTE PENTRU TERAPII AVANSATE

1. INTRODUCERE

Cererile de autorizare de punere pe piață a medicamentelor pentru terapii avansate, definite la articolul 2 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, trebuie să respecte cerințele privind formatul (modulele 1, 2, 3, 4 și 5) descrise în partea I a prezentei anexe.

Se aplică cerințele tehnice pentru modulele 3, 4 și 5 privind medicamentele biologice descrise în partea I a prezentei anexe. Cerințele specifice privind medicamentele pentru terapii avansate descrise în secțiunile 3, 4 și 5 din prezenta parte explică modul în care cerințele prevăzute în partea I se aplică medicamentelor pentru terapii avansate. În plus, acolo unde este cazul și ținând seama de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, au fost stabilite cerințe suplimentare.

Datorită naturii specifice a medicamentelor pentru terapii avansate, se poate aplica o abordare în funcție de riscuri pentru a determina proporția de date clinice și nonclinice de calitate care trebuie incluse în cererea de autorizare de punere pe piață, în conformitate cu orientările științifice privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor menționate la punctul 4 din „Introducere și principii generale”.

Analiza riscurilor poate acoperi întregul proces de dezvoltare. Factorii de risc care pot fi luați în considerare includ: originea celulelor (autologe, alogene, xenogene), capacitatea de proliferare și/sau diferențiere și de inițiere a unui răspuns imun, nivelul de manipulare celulară, combinarea celulelor cu molecule bioactive sau materiale structurale, natura medicamentelor pentru terapie genică, gradul competenței de replicare a virușilor sau microorganismelor utilizate in vivo, nivelul de integrare a secvențelor de acizi nucleici sau a genelor în genom, funcționalitatea pe termen lung, riscul de oncogenicitate și modul de administrare sau utilizare.

De asemenea, analiza riscurilor poate lua în considerare datele clinice și nonclinice disponibile sau experiența relevantă cu alte medicamente asociate pentru terapii avansate.

Orice abatere de la cerințele prezentei anexe va fi justificată științific în modulul 2 din dosarul de cerere. Analiza riscurilor descrisă mai sus va fi, de asemenea, inclusă și descrisă, după caz, în modulul 2. În această situație, se vor discuta metodologia urmată, natura riscurilor identificate și implicațiile abordării în funcție de riscuri pentru programul de dezvoltare și evaluare și se vor descrie orice abateri de la cerințele prezentei anexe care decurg din analiza riscurilor.

2. DEFINIȚII

În sensul prezentei anexe, pe lângă definițiile stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, se aplică și definițiile prevăzute în secțiunile 2.1 și 2.2.

2.1. **Medicament pentru terapie genică**

Medicament pentru terapie genică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

(a) conține o substanță activă care include sau se compune dintr-un acid nucleic recombinant utilizat la sau administrat omului, cu scopul de a ajusta, repara, înlocui, adăuga sau șterge o secvență genetică;

▼M9

(b) efectul său terapeutic, profilactic sau de diagnostic este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant pe care o conține sau cu produsul expresiei genetice a acestei secvențe.

Medicamentele pentru terapie genică nu includ vaccinurile împotriva bolilor infecțioase.

2.2. **Medicament pentru terapie celulară somatică**

Medicament pentru terapie celulară somatică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

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

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

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

3. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 3

3.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate**

Se va furniza o descriere a sistemului de trasabilitate pe care deținătorul autorizației de punere pe piață intenționează să îl instituie și să îl mențină pentru a asigura trasabilitatea produsului individual și a materiilor prime și materialelor inițiale ale acestuia, incluzând toate substanțele care intră în contact cu celulele sau țesuturile pe care le poate conține, pe parcursul proceselor de aprovizionare de la surse, fabricare, ambalare, depozitare, transport și livrare către spitalul, instituția sau cabinetul particular în care se utilizează produsul.

Sistemul de trasabilitate va fi complementar și compatibil cu cerințele prevăzute în Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului ([1]), în ceea ce privește celulele și țesuturile umane altele decât celulele sanguine, precum și cu Directiva 2002/98/CE, în ceea ce privește celulele sanguine umane.

3.2. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică**

3.2.1. *Introducere: produs finit, substanță activă și materiale inițiale*

3.2.1.1. Medicament pentru terapie genică care conține una sau mai multe secvențe de acid nucleic recombinant sau unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic

Medicamentul finit este format din una sau mai multe secvențe de acid nucleic sau din unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic, fiind preparat în recipientul său primar final pentru utilizarea medicală specifică. Medicamentul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

([1]) JO L 102, 7.4.2004, p. 48.

▼M9

Substanța activă se compune din una sau mai multe secvențe de acid nucleic sau din unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic.

3.2.1.2. Medicament pentru terapie genică care conține celule modificate genetic

Medicamentul finit este format din celule modificate genetic preparate în recipientul primar final pentru utilizarea medicală specifică. Medicamentul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din celule modificate genetic cu ajutorul unuia dintre produsele descrise în secțiunea 3.2.1.1 de mai sus.

3.2.1.3. În cazul produselor formate din viruși sau vectori virali, materialele inițiale sunt componentele din care se obține vectorul viral, respectiv sursa principală a vectorului viral sau plasmidele utilizate la transfecția celulelor de împachetare și a băncii de celule master a liniei celulare de împachetare.

3.2.1.4. În cazul produselor formate din plasmide, vectori nevirali și unul sau mai multe microorganisme modificate genetic, altele decât virușii sau vectorii virali, materialele inițiale sunt componentele utilizate pentru generarea celulei producătoare, respectiv plasmida, bacteriile gazdă și banca de celule master a celulelor microbiene recombinante.

3.2.1.5. În cazul celulelor modificate genetic, materialele inițiale sunt componentele folosite la obținerea celulelor modificate genetic, respectiv materialele inițiale pentru producerea vectorului, vectorul și celulele umane sau animale. Principiile bunelor practici de fabricație se aplică începând de la sistemul băncii utilizate pentru producerea vectorului.

3.2.2. *Cerințe specifice*

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și următoarele cerințe:

(a) Trebuie furnizate informații cu privire la toate materialele inițiale folosite la fabricarea substanței active, incluzând produsele necesare pentru modificarea genetică a celulelor umane sau animale și, după caz, pentru cultivarea și conservarea ulterioară a celulelor modificate genetic, luând în considerare eventuala absență a etapelor de purificare.

(b) Pentru produsele care conțin un microorganism sau un virus, trebuie furnizate date privind modificarea genetică, analiza secvențelor, atenuarea virulenței, tropismul pentru anumite țesuturi și tipuri de celule, dependența de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale.

(c) Impuritățile aferente procesului și impuritățile aferente produsului trebuie descrise în secțiunile relevante din dosar, cu accent special pe contaminanții virali cu competență de replicare dacă vectorul este conceput să nu dețină competență de replicare.

(d) Pentru plasmide, trebuie realizată cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a produsului.

(e) Pentru celulele modificate genetic, trebuie testate caracteristicile celulelor înainte și după modificarea genetică, precum și înainte și după orice proceduri ulterioare de congelare/depozitare.

Pentru celulele modificate genetic, pe lângă cerințele specifice medicamentelor pentru terapie genică, se aplică și cerințele de calitate privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară (a se vedea secțiunea 3.3).

▼M9

3.3. **Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obţinute prin inginerie tisulară**

3.3.1. *Introducere: produs finit, substanţă activă și materiale iniţiale*

Medicamentul finit este format din substanţa activă preparată în recipientul său primar pentru utilizarea medicală specifică și în asocierea sa finală pentru medicamente combinate pentru terapii avansate.

Substanţa activă se compune din celulele și/sau ţesuturile obţinute prin inginerie.

Se consideră materiale iniţiale și alte substanţe (de exemplu, scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule și/sau alte componente) care sunt combinate cu celulele manipulate din care fac parte integrantă, chiar dacă nu sunt de origine biologică.

Materialele utilizate în timpul fabricării substanţei active (de exemplu, medii de cultură, factori de creștere) și care nu sunt prevăzute a face parte din substanţa activă sunt considerate materii prime.

3.3.2. *Cerinţe specifice*

Pe lângă cerinţele menţionate la secţiunile 3.2.1 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și următoarele cerinţe:

3.3.2.1. Materiale iniţiale

(a) Trebuie furnizate informaţii sintetice cu privire la donarea, obţinerea și testarea de ţesuturi și celule umane utilizate ca materiale iniţiale și produse în conformitate cu Directiva 2004/23/CE. Dacă se folosesc ca materiale iniţiale celule sau ţesuturi bolnave (de exemplu, ţesuturi canceroase), utilizarea acestora trebuie justificată.

(b) Dacă sunt comasate populaţii de celule alogene, trebuie descrise strategiile de comasare și măsurile de asigurare a trasabilităţii.

(c) Potenţiala variabilitate introdusă prin ţesuturile și celulele umane sau animale este considerată drept parte din validarea procesului de fabricaţie, caracterizarea substanţei active și a produsului finit, dezvoltarea de analize, stabilirea specificaţiilor și stabilităţii.

(d) Pentru produsele pe bază de celule xenogene, trebuie furnizate informaţii privind sursa animalelor (cum ar fi originea geografică, zootehnie, vârstă), criteriile specifice de acceptare, măsurile de prevenire și monitorizare a infecţiilor la animalele sursă/donatoare, testarea animalelor pentru depistarea agenţilor infecţioși, incluzând microorganisme și viruși cu transmitere verticală, și dovezi ale caracterului adecvat al unităţilor în care sunt ţinute animalele.

(e) Pentru produsele pe bază de celule derivate din animale modificate genetic, trebuie descrise caracteristicile specifice ale celulelor asociate cu modificarea genetică. De asemenea, trebuie furnizate o descriere detaliată a metodei de creare și o caracterizare a animalului transgenic.

(f) Pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerinţele tehnice prevăzute la secţiunea 3.2.

(g) Trebuie să se descrie și să se justifice schema de testare a oricăror substanţe suplimentare (scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule sau alte componente), care este combinată cu celule obţinute prin inginerie din care fac parte integrantă.

▼M9

(h) Pentru scheme, matrice și dispozitive care se încadrează în definiţia unui dispozitiv medical sau a unui dispozitiv medical implantabil activ, trebuie furnizate informaţiile menţionate la secţiunea 3.4, pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate.

3.3.2.2. Procesul de fabricaţie

(a) Procesul de fabricaţie trebuie validat pentru a se asigura consecvenţa loturilor și proceselor, integritatea funcţională a celulelor pe toată durata procesului de fabricaţie și a transportului până în momentul aplicării sau administrării și starea de diferenţiere adecvată.

(b) Dacă celulele sunt cultivate direct în interiorul sau pe o matrice, o schemă sau un dispozitiv, trebuie furnizate informaţii cu privire la validarea procesului de cultivare a celulelor, sub aspectul creșterii celulelor, funcţionării și integrităţii combinaţiei.

3.3.2.3. Caracterizare și strategie de control

(a) Trebuie furnizate informaţii relevante cu privire la caracterizarea populaţiei de celule sau a combinaţiei de celule sub aspectul identităţii, purităţii (de exemplu, agenţi microbieni și contaminanţi celulari accidentali), viabilităţii, potenţei, cariologiei, oncogenicităţii și conformităţii pentru utilizarea medicală specifică. Trebuie să se demonstreze stabilitatea genetică a celulelor.

(b) Trebuie furnizate informaţii calitative și, dacă este posibil, cantitative despre impurităţile aferente produsului și procesului, precum și despre orice material care poate introduce produse de degradare în timpul fabricării. Gradul de determinare a impurităţilor trebuie justificat.

(c) Dacă anumite teste pentru eliberarea seriilor nu pot fi efectuate pe substanţa activă sau pe produsul finit, ci doar pe intermediari cheie și/sau ca teste în timpul procesului, acest lucru trebuie justificat.

(d) În cazul în care sunt prezente molecule biologic active (cum ar fi factori de creștere, citokine) drept componente ale produsului pe bază de celule, trebuie furnizată o caracterizare a impactului și interacţiunii acestora cu alte componente ale substanţei active.

(e) În cazul în care o structură tridimensională face parte din funcţia prevăzută, starea de diferenţiere, organizarea structurală și funcţională a celulelor și, dacă este cazul, matricea extracelulară generată trebuie incluse în caracterizarea acestor produse pe bază de celule. Dacă este necesar, investigaţiile nonclinice pot completa caracterizarea fizico-chimică.

3.3.2.4. Excipienţi

Pentru excipientul (excipienţii) utilizat (utilizaţi) în medicamentele pe bază de celule sau ţesuturi (de exemplu, componentele mediului de transport), se aplică cerinţele privind excipienţii noi stabilite în partea I din prezenta anexă, cu excepţia cazului în care există date cu privire la interacţiunile dintre celule sau ţesuturi și excipienţi.

3.3.2.5. Studii de dezvoltare

Descrierea programului de dezvoltare trebuie să se refere la alegerea materialelor și proceselor. În special, trebuie discutată integritatea populaţiei de celule, astfel cum apar în formula finală.

3.3.2.6. Materiale de referinţă

Trebuie să se documenteze și să se caracterizeze un standard de referinţă, relevant și specific pentru substanţa activă și/sau produsul finit.

▼M9

3.4. **Cerinţe specifice privind dispozitivele medicale care conţin medicamente pentru terapii avansate**

3.4.1. *Dispozitive medicale care conţin medicamente pentru terapii avansate menţionate la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007*

Trebuie furnizată o descriere a caracteristicilor fizice și a performanţelor produsului, precum și o descriere a metodelor de concepere a produsului.

Trebuie descrise interacţiunea și compatibilitatea dintre gene, celule și/sau ţesuturi și componentele structurale.

3.4.2. *Medicamentele combinate pentru terapii avansate definite la articolul 2 alineatul (1) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007*

Pentru partea celulară sau tisulară a medicamentului combinat pentru terapii avansate, se aplică cerinţele specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obţinute prin inginerie tisulară menţionate la secţiunea 3.3, iar în cazul celulelor modificate genetic se aplică cerinţele specifice privind medicamentele pentru terapie genică menţionate la secţiunea 3.2.

Dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ poate fi parte integrantă din substanţa activă. În cazul în care dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ este combinat cu celulele în timpul fabricării sau al aplicării ori administrării produselor finite, acesta este considerat parte integrantă a produsului finit.

Trebuie furnizate informaţii cu privire la dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ (parte integrantă a substanţei active sau a produsului finit), relevante pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate. Aceste informaţii includ:

(a) Informaţii cu privire la alegerea și funcţia prevăzută a dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ și demonstrarea compatibilităţii dispozitivului cu alte componente ale produsului.

(b) Dovezi ale conformităţii părţii de dispozitiv medical cu cerinţele esenţiale prevăzute în anexa I la Directiva 93/42/CEE a Consiliului ([1]) sau ale conformităţii părţii de dispozitiv implantabil activ cu cerinţele esenţiale prevăzute în anexa I la Directiva 90/385/CEE a Consiliului ([2]).

(c) După caz, dovezi ale conformităţii dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ cu cerinţele BSE/TSE prevăzute în Directiva 2003/32/CE a Comisiei ([3]).

(d) Dacă sunt disponibile, rezultatele oricărei evaluări a părţii de dispozitiv medical sau a părţii de dispozitiv medical implantabil activ realizate de un organism notificat în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE.

Organismul notificat care a efectuat evaluarea menţionată la litera (d) din prezenta secţiune pune la dispoziţie, la cererea autorităţii competente care evaluează cererea, orice informaţii referitoare la rezultatele evaluării în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE. Acestea pot include informaţii și documente conţinute în solicitarea de evaluare a conformităţii în cauză, în cazul în care aceste informaţii sunt necesare pentru evaluarea în ansamblu a medicamentului combinat pentru terapii avansate.

([1]) JO L 169, 12.7.1993, p. 1.
([2]) JO L 189, 20.7.1990, p. 17.
([3]) JO L 105, 26.4.2003, p. 18.

▼M9

4. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 4

4.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate**

Este posibil ca cerințele menționate în partea I, modulul 4 din prezenta anexă referitoare la testarea farmacologică și toxicologică a medicamentelor să nu fie întotdeauna adecvate, din cauza proprietăților structurale și biologice unice și diverse ale medicamentelor pentru terapii avansate. Cerințele tehnice de la secțiunile 4.1, 4.2 și 4.3 explică modul în care se aplică cerințele menționate în partea I din prezenta anexă medicamentelor pentru terapii avansate. Acolo unde este cazul și în funcție de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, au fost stabilite cerințe suplimentare.

Motivația dezvoltării nonclinice și criteriile utilizate la alegerea speciilor și modelelor relevante (*in vitro* și *in vivo*) trebuie discutate și justificate în sumarul nonclinic. Modelul (modelele) de animal(e) ales(e) pot include animale imunocompromise, knockout, „umanizate” sau transgenice. Trebuie avute în vedere modele omoloage (de exemplu, celule de la șoarece analizate la șoareci) sau modele de imitare a bolilor, în special pentru studiile de imunogenitate și imunotoxicitate.

Pe lângă cerințele prevăzute în partea I, trebuie furnizate și informații cu privire la siguranța, conformitatea și biocompatibilitatea tuturor componentelor structurale (cum ar fi matrice, scheme și dispozitive) și a oricăror substanțe suplimentare (de exemplu, produse celulare, biomolecule, biomateriale și substanțe chimice) prezente în produsul finit. Trebuie să se țină seama de proprietățile fizice, mecanice, chimice și biologice ale acestora.

4.2. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică**

Pentru a determina dimensiunea și tipul studiilor nonclinice necesare pentru determinarea nivelului adecvat de date nonclinice privind siguranța, trebuie să se țină seama de concepția și tipul de medicament pentru terapie genică.

4.2.1. *Farmacologie*

(a) Se furnizează studii *in vitro* și *in vivo* ale acțiunilor asociate cu utilizarea terapeutică propusă (respectiv, studii farmacodinamice de confirmare a conceptului), folosind modele și specii de animale relevante cu scopul de a demonstra că secvența de acid nucleic atinge ținta vizată (organul sau celulele țintă) și îndeplinește funcția vizată (nivel de expresie și activitate funcțională). Se menționează durata funcționării secvenței de acid nucleic și schema de dozare propusă din studiile clinice.

(b) Selectivitatea țintei: Dacă medicamentul pentru terapie genică este prevăzut să aibă o funcționalitate selectivă sau limitată la țintă, se prezintă studii pentru confirmarea specificității și duratei funcționalității și activității în celulele și țesuturile țintă.

4.2.2. *Farmacocinetică*

(a) Studiile de biodistribuție includ investigații referitoare la persistență, clearance și mobilizare. De asemenea, studiile de biodistribuție vizează și riscul de transmitere a liniei de germeni.

(b) Se prezintă investigații privind excreția și riscul de transmitere la terți, împreună cu evaluarea riscurilor pentru mediu, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

▼M9

4.2.3. *Toxicologie*

(a) Trebuie evaluată toxicitatea medicamentului finit pentru terapie genică. În plus, în funcție de tipul de produs, trebuie să se aibă în vedere testarea individuală a substanței active și a excipienților. Trebuie evaluat efectul *in vivo* al produselor asociate secvenței de acid nucleic exprimate care nu sunt destinate funcției fiziologice.

(b) Studiile de toxicitate la doză unică pot fi combinate cu studii farmacologice și farmacocinetice privind siguranța, de exemplu, pentru investigarea persistenței.

(c) Trebuie prezentate studii de toxicitate la doze repetate atunci când se prevede dozarea multiplă la subiecți umani. Modul și schema de administrare trebuie să reflecte cu strictețe dozarea clinică planificată. Pentru cazurile în care dozarea unică poate determina funcționalitatea prelungită a secvenței de acid nucleic la om, trebuie avute în vedere studii de toxicitate la doze repetate. Durata acestor studii poate fi mai lungă decât cea a studiilor de toxicitate standard, în funcție de persistența medicamentului pentru terapie genică și de potențialele riscuri anticipate. De asemenea, trebuie prezentată o justificare a duratei.

(d) Genotoxicitatea trebuie studiată. Totuși, studiile de genotoxicitate standard se efectuează numai atunci când sunt necesare pentru testarea unei anumite impurități sau a unei anumite componente a sistemului de administrare.

(e) Carcinogenitatea trebuie studiată. Nu sunt necesare studii de carcinogenitate standard efectuate pe rozătoare pe toată durata lor de viață. Totuși, în funcție de tipul de produs, se evaluează potențialul tumorigen pe modele *in vivo/in vitro* relevante.

(f) Toxicitate reproductivă și de dezvoltare: se furnizează studii privind efectele asupra fertilității și asupra funcției generale de reproducere. Se prezintă studii de toxicitate embriofetală și perinatală și studii privind transmiterea liniei de germeni, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

(g) Studii suplimentare de toxicitate

— Studii de integrare: se prezintă studii de integrare pentru orice medicament utilizat în terapie genică, cu excepția situației în care lipsa acestor studii este justificată științific, de exemplu, pentru că secvențele de acid nucleic nu pătrund în nucleul celulei. Pentru medicamentele utilizate în terapia genică considerate a fi incapabile de integrare se realizează studii de integrare dacă informațiile privind biodistribuția indică un risc de transmitere a liniei de germeni.

— Imunogenitate și imunotoxicitate: se studiază potențialele efecte imunogene și imunotoxice.

4.3. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară**

4.3.1. *Farmacologie*

(a) Studiile farmacologice primare trebuie să fie adecvate pentru a demonstra dovada conceptului. Trebuie studiată interacțiunea produselor pe bază de celule cu țesutul înconjurător.

(b) Trebuie să se determine cantitatea de produs necesară pentru atingerea efectului dorit/dozei eficace și, în funcție de tipul de produs, frecvența de administrare.

▼M9

(c) Trebuie avute în vedere studii farmacologice secundare pentru a se evalua efectele fiziologice potențiale care nu sunt asociate cu efectul terapeutic dorit al medicamentului pentru terapie celulară somatică, al produsului obținut prin inginerie tisulară sau al substanțelor suplimentare, deoarece ar putea fi secretate molecule biologic active, pe lângă proteina (proteinele) de interes, sau proteina (proteinele) de interes ar putea avea situri țintă nedorite.

4.3.2. *Farmacocinetică*

(a) Nu sunt necesare studii farmacocinetice convenționale pentru investigarea absorbției, distribuției, metabolizării și excreției. Cu toate acestea, trebuie investigați parametri precum viabilitatea, longevitatea, distribuția, creșterea, diferențierea și migrarea, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

(b) Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară care produc în mod sistematic biomolecule active trebuie să se studieze distribuția, durata și volumul de expresie al acestor molecule.

4.3.3. *Toxicologie*

(a) Trebuie evaluată toxicitatea produsului finit. Trebuie avute în vedere teste individuale ale substanței (substanțelor) active, excipienților, substanțelor suplimentare și ale oricăror impurități asociate procesului.

(b) Durata observațiilor poate fi mai mare decât la studiile de toxicitate standard, luându-se în considerare durata de viață anticipată a medicamentului și profilul său farmacodinamic și farmacocinetic. Trebuie furnizată o justificare a duratei.

(c) Nu sunt necesare studii de carcinogenitate și genotoxicitate convenționale, cu excepția celor referitoare la potențialul tumorigen al produsului.

(d) Trebuie studiate potențialele efecte imunogene și imunotoxice.

(e) În cazul produselor pe bază de celule care conțin celule animale, trebuie tratate aspectele specifice de siguranță asociate, cum ar fi transmiterea la om a agenților patogeni xenogeni.

5. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 5

5.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate**

5.1.1. Cerințele specifice din această secțiune a părții IV reprezintă cerințe suplimentare celor prevăzute în modulul 5 din partea I a prezentei anexe.

5.1.2. Când aplicarea clinică a medicamentelor pentru terapii avansate impune o terapie concomitentă specifică și presupune proceduri chirurgicale, trebuie investigată și descrisă procedura terapeutică în ansamblu. Trebuie furnizate informații cu privire la standardizarea și optimizarea acestor proceduri în timpul dezvoltării clinice.

În cazul în care dispozitivele medicale utilizate în timpul procedurilor chirurgicale pentru aplicarea, implantarea sau administrarea medicamentului pentru terapii avansate pot avea un impact asupra eficacității sau siguranței produsului pentru terapii avansate, trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivele respective.

Trebuie definită expertiza specifică necesară pentru realizarea activităților de aplicare, implantare, administrare sau urmărire. Atunci când este necesar, se furnizează planul de formare a cadrelor din domeniul sănătății în ceea ce privește procedurile de utilizare, aplicare, implantare sau administrare a acestor produse.

▼M9

5.1.3. Având în vedere că, datorită naturii medicamentelor pentru terapii avansate, procesul lor de fabricaţie se poate modifica pe parcursul dezvoltării clinice, ar putea fi necesare studii suplimentare pentru demonstrarea comparabilităţii.

5.1.4. În timpul dezvoltării clinice, trebuie abordate riscurile care apar din cauza potenţialilor agenţi infecţioşi sau a utilizării de materiale derivate din surse animale, precum și măsurile luate pentru a reduce aceste riscuri.

5.1.5. Selectarea dozei și graficul de administrare trebuie definite prin studii de determinare a dozei.

5.1.6. Eficacitatea indicaţiilor propuse trebuie justificată prin rezultate relevante ale studiilor clinice care utilizează criterii de evaluare clinic semnificative pentru destinaţia de utilizare. În anumite condiţii clinice, pot fi necesare dovezi ale eficacităţii pe termen lung. Trebuie prezentată strategia de evaluare a eficacităţii pe termen lung.

5.1.7 În Planul de management al riscurilor se include o strategie pentru urmărirea pe termen lung a siguranţei și eficacităţii.

5.1.8. În cazul medicamentelor combinate pentru terapii avansate, studiile de siguranţă și eficacitate trebuie concepute pentru și derulate pe medicamentul combinat în ansamblul său.

5.2. **Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie genică**

5.2.1. *Studii farmacocinetice la om*

Studiile farmacocinetice la om trebuie să includă următoarele aspecte:

(a) studii de excreţie, pentru a investiga excreţia medicamentelor pentru terapie genică;

(b) studii de biodistribuţie;

(c) studii farmacocinetice ale medicamentului și fracţiunilor de expresie a genelor (de exemplu, proteine exprimate sau semnături genomice).

5.2.2. *Studii farmacodinamice la om*

Studiile farmacodinamice la om trebuie să vizeze expresia și funcţionarea secvenţei de acid nucleic după administrarea medicamentului pentru terapie genică.

5.2.3. *Studii de siguranţă*

Studiile de siguranţă trebuie să abordeze următoarele aspecte:

(a) apariţia vectorului cu competenţă de replicare;

(b) apariţia de noi tulpini;

(c) rearanjarea secvenţelor genomice existente;

(d) proliferarea neoplastică datorată mutagenităţii inserţionale.

5.3. **Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică**

5.3.1. *Medicamente pentru terapie celulară somatică al căror mod de acţiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite*

Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică al căror mod de acţiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite, trebuie abordat profilul farmacocinetic (în special, distribuţia, durata și volumul de expresie) al acestor molecule, dacă este realizabil.

▼**M9**

5.3.2. *Biodistribuţia, persistenţa și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică*

Biodistribuţia, persistenţa și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică trebuie urmărite pe parcursul dezvoltării clinice.

5.3.3. *Studii de siguranţă*

Studiile de siguranţă trebuie să abordeze următoarele aspecte:

(a) distribuţia și grefarea după administrare;

(b) grefarea ectopică;

(c) transformarea oncogenă și fidelitatea liniei de celule/ţesuturi.

5.4. **Cerinţe specifice privind produsele obţinute prin inginerie tisulară**

5.4.1. *Studii farmacocinetice*

În cazul în care studiile farmacocinetice convenţionale nu sunt relevante pentru produsele obţinute prin inginerie tisulară, trebuie urmărite biodistribuţia, persistenţa și degradarea componentelor produsului obţinut prin inginerie tisulară în timpul dezvoltării clinice.

5.4.2. *Studii farmacodinamice*

Trebuie concepute studii farmacodinamice care trebuie adaptate la specificul produselor obţinute prin inginerie tisulară. Trebuie prezentate dovezile de „confirmare a conceptului” și cinetica produsului pentru obţinerea regenerării, reparării sau înlocuirii vizate. Trebuie avuţi în vedere markerii farmacodinamici adecvaţi asociaţi funcţiei (funcţiilor) și structurii vizate.

5.4.3. *Studii de siguranţă*

Se aplică secţiunea 5.3.3.

▼B

ANEXA II

PARTEA A

Directive abrogate cu modificările succesive (menţionate 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 (menţionate 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 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]) 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]) 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 şi Portugalia.
([2]) Excepţie face partea II secţiunea A punctul 3.3 din anexă.
([3]) Termen de transpunere aplicat în partea II secţiunea A punctul 3.3 din anexă.
([4]) Excepţie 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 și 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	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—