Този текст служи само за информационни цели и няма правно действие. Институциите на Съюза не носят отговорност за неговото съдържание. Автентичните версии на съответните актове, включително техните преамбюли, са версиите, публикувани в Официален вестник на Европейския съюз и налични в EUR-Lex. Тези официални текстове са пряко достъпни чрез връзките, публикувани в настоящия документ

►B ДИРЕКТИВА 2001/83/ЕО НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА

от 6 ноември 2001 година

за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба

(ОВ L 311, 28.11.2001 г., стр. 67)

Изменена със:

		Официален вестник		
		№	страница	дата
►M1	Директива 2002/98/ЕО на Европейския Парламент и на Съвета от 27 януари 2003 година	L 33	30	8.2.2003 г.
►M2	Директива 2003/63/ЕО на Комисията от 25 юни 2003 година	L 159	46	27.6.2003 г.
►M3	Директива 2004/24/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 година	L 136	85	30.4.2004 г.
►M4	Директива 2004/27/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 година	L 136	34	30.4.2004 г.
►M5	Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 година	L 378	1	27.12.2006 г.
►M6	Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 година	L 324	121	10.12.2007 г.
►M7	Директива 2008/29/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 11 март 2008 година	L 81	51	20.3.2008 г.
►M8	Директива 2009/53/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 18 юни 2009 година	L 168	33	30.6.2009 г.
►M9	Директива 2009/120/ЕО на Комисията от 14 септември 2009 година	L 242	3	15.9.2009 г.
►M10	Директива 2010/84/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 15 декември 2010 година	L 348	74	31.12.2010 г.
►M11	Директива 2011/62/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 8 юни 2011 година	L 174	74	1.7.2011 г.
►M12	Директива 2012/26/ЕС на Европейския парламент и на Съвета от 25 октомври 2012 година	L 299	1	27.10.2012 г.
►M13	Регламент (ЕС) 2019/5 на Европейския парламент и на Съвета от 11 декември 2018 година	L 4	24	7.1.2019 г.

Поправена със:

►C1 Поправка, ОВ L 87, 31.3.2009 г., стр. 174 (1394/2007)

►C2 Поправка, ОВ L 276, 21.10.2011 г., стр. 63 (2010/84/ЕС)

▼B

ДИРЕКТИВА 2001/83/ЕО НА ЕВРОПЕЙСКИЯ ПАРЛАМЕНТ И НА СЪВЕТА

от 6 ноември 2001 година

за утвърждаване на кодекс на Общността относно лекарствени продукти за хуманна употреба

ДЯЛ I

ДЕФИНИЦИИ

Член 1

По смисъла на настоящата директива следните термини имат следното значение:

▼M4

_____

2. *Лекарствен продукт:*

а) Всяко вещество или комбинация от вещества, представени като притежаващи свойства за лекуване или профилактика на болести по човека; или

б) Всяко вещество или комбинация от вещества, което може да бъде използвано или предписвано на хората или с цел възстановяване, корекция или промяна на физиологичните функции чрез упражняване на фармакологично, имунологично или метаболитно действие, или с цел поставяне на медицинска диагноза.

▼B

3. *Субстанция:*

Всяко вещество, без оглед на произхода му, който може да бъде:

— хуманен, като например:

човешката кръв и кръвните продукти от нея,

— животински, като например:

микроорганизми, цели животни, части от органи, животински секрети, токсини, екстракти, кръвни продукти,

— растителен, като например:

микроорганизми, растения, части от растения, растителни секрети, екстракти,

— химически, като например:

елементи, натурални химични вещества и химични продукти, преработени или синтетични.

▼M11

3а. *Активно вещество:*

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

3б. *Ексципиент:*

Всяка съставка на лекарствен продукт, различна от активното вещество и опаковъчния материал.

▼B

4. *Имунологичен лекарствен продукт:*

Всеки лекарствен продукт, състоящ се от ваксини, токсини, серуми или алергенни продукти:

а) ваксини, токсини и серуми, които включват по-специално:

i) агенти, използвани с цел създаване на активен имунитет, като например холерната ваксина, БЦЖ, полиомиелитната ваксина, вариолната ваксина;

ii) агенти, използвани за диагностика на имунното състояние, включително туберкулин PPD, токсини, използвани за тестовете на Шик и Дик, бруцелин;

iii) агенти, използвани за създаване на пасивен имунитет, като например дифтериен антидот, противовариолен глобулин, лимфоцитен имуноглобулин;

б) „алергенни продукти“ — всеки лекарствен продукт, предназначен за идентифициране и предизвикване на специфично и придобито изменение на имунологичната реакция на даден алергизиращ агент.

▼M6

4а. *Лекарствен продукт за модерна терапия:*

Продукт съгласно определението в член 2 от Регламент (ЕО) № 1394/2007 на Европейския парламент и на Съвета от 13 ноември 2007 г. относно лекарствените продукти за модерна терапия ([1]).

▼M4

5. *Хомеопатичен лекарствен продукт:*

Всеки лекарствен продукт, приготвен от веществата, наречени хомеопатични материали в съответствие с хомеопатичната производствена процедура, описана от Европейската фармакопея или, при липса на такава, от фармакопеите, официално използвани в момента в държавите-членки. Хомеопатичният лекарствен продукт може да съдържа редица съставни вещества.

▼B

6. *Радиофармацевтик:*

Всеки лекарствен продукт, който, вече готов за употреба, съдържа един или няколко радионуклиди (радоактивни изотопи), включени в него с медицинска цел.

7. *Генератор на радионуклиди:*

Всяка система, съдържаща определен основен радионуклид, който се използва за производство на производен радионуклид, получен чрез извличане или всякакъв друг метод и включен в радиофармацевтика.

8. ►M4 *Кит* ◄*:*

Всеки препарат, който трябва да се преобразува или комбинира с радионуклиди в краен радиофармацевтик, обикновено непосредствено преди приема.

([1]) ОВ L 324, 10.12.2007 г., стр. 121.

▼B

9. *Радионуклиден прекурсор:*

Всеки друг радионуклид, произвеждан за радиоактивно маркиране на друга субстанция непосредствено преди приема.

10. *Лекарствени продукти, производни от човешка кръв или плазма:*

Лекарствени продукти на базата на промишлено произведени от държавни или частни фирми кръвни съставки; тези лекарствени продукти включват по-специално албумин, кръвосъсирващи фактори и човешки имуноглобулини.

▼M10

11. *Страничен ефект:*

вредна и нежелана реакция на даден лекарствен продукт.

▼B

12. *Опасен страничен ефект:*

Страничен ефект с летален изход, т.е. поставя в опасност живота на пациента, изисква хоспитализация или продължаването ѝ, причинява инвалидност или тежка или трайна нетрудоспособност или се изразява в аномалия/конгенитална малформация.

13. *Неочакван страничен ефект:*

Страничен ефект, чието естество, острота или развитие не съответстват на обобщението на характеристиките на продукта.

▼M10

_____

15. *Проучване за безопасност след получаване на разрешение:*

всяко проучване, свързано с разрешен лекарствен продукт, провеждано с цел да се идентифицира, характеризира или определи размерът на риска по отношение на безопасността, потвърди профилът на безопасност на лекарствения продукт или измери ефективността на мерките за управление на риска.

▼B

16. *Злоупотреба с лекарствени продукти:*

Съзнателна прекалена, постоянна или спорадична употреба на лекарствени продукти, придружена с опасни физически или психологически реакции.

17. *Дистрибуция на едро на лекарствени продукти:*

Всяка дейност, която включва снабдяване, притежаване, доставка или експорт на лекарствени продукти, с изключение на снабдяване на населението. Тези дейности се осъществяват с производителите или с техните депозитари, с вносителите, с други търговци на едро, или с фармацевтите и с лицата, оправомощени да доставят лекарствени продукти на населението в съответната държава-членка.

▼**M11**

17a. *Посредничество в областта на лекарствените продукти:*

Всички дейности, свързани с продажбата или закупуването на лекарствени продукти, с изключение на дистрибуцията на едро, които не включват физическо боравене и които се изразяват в договаряне, независимо и от името на друго юридическо или физическо лице.

▼**B**

18. *Задължение от публичен интерес:*

Задължение, според което съответните търговци на едро трябва да гарантират непрекъснато наличието на подходящ асортимент от лекарствени продукти, които отговарят на изискванията на дадена географски определена територия, както и да осигуряват исканите доставки за цялата въпросна територия в много кратки срокове.

▼**M4**

18a. *Представител на титуляра на разрешение за търговия:*

Лицето, обикновено известно като местен представител, упълномощено от титуляра на разрешението за търговия да го представлява в съответната държава-членка.

▼**B**

19. *Медицинско предписание:*

Всяко предписване на лекарствени продукти от страна на правоспособен професионалист.

▼**M4**

20. *Наименование на лекарствения продукт:*

Наименованието може да бъде измислено наименование, за да не се обърква с общоприетото име или общоприетото или научно наименование, придружено от търговската марка или наименованието на титуляра на разрешението за търговия.

▼**B**

21. *Общоприето наименование:*

Международно непатентовано наименование, препоръчано от Световната здравна организация, а ако няма такова — обичайното международно общоприето наименование.

22. *Сила на лекарствения продукт:*

Съдържанието на активни субстанции, изразено количествено чрез единица за прием, обем или тегло, в зависимост от формата на дозиране.

23. *Първична опаковка:*

Съд или друга форма на опаковка, които са в непосредствен контакт с лекарствения продукт;

24. *Външна опаковка:*

Опаковката, в която е поставена първичната опаковка.

25. *Етикетиране:*

Информацията върху първичната или външната опаковка.

▼B

26. *Листовка с упътване:*

Листовка, съдържаща информацията за потребителя, придружаваща лекарствения продукт.

▼M13

26а. *„Изменение“ или „изменение в условията на разрешенията за търговия“:*

Изменение на съдържанието на данните и документите, посочени в:

а) член 8, параграф 3 и членове 9—11 от настоящата директива и приложение I към нея, в член 6, параграф 2 от Регламент № 726/2004 и в член 7 от Регламент (ЕО) № 1394/2007; както и

б) условията на решението, с което се дава разрешение за търговия с лекарствен продукт за хуманна употреба, включително обобщението на характеристиките на продукта и всякакви условия, задължения или ограничения, засягащи разрешението за търговия, или изменения в етикетирането или листовката във връзка с изменения в обобщението на характеристиките на продукта.

▼M4

27. *Агенция:*

Европейската агенция за лекарствени продукти, учредена с Регламент (ЕО) № 726/2004 ([1]).

28. *Рискове, свързани с използването на лекарствения продукт:*

— всеки риск за качеството, безвредността или ефективността на лекарствения продукт по отношение на здравето на пациентите или общественото здраве;

— всеки риск от нежелано въздействие върху околната среда.

28а. *Баланс риск-полза:*

Оценка на положителните терапевтични ефекти от лекарствения продукт по отношение на рисковете, определени в точка 28, първо тире.

▼M10

28б. *Система за управление на риска:*

набор от дейности и интервенции на фармакологичната бдителност, предназначени за идентифициране, характеризиране, предотвратяване или свеждане до минимум на рисковете, свързани с лекарствен продукт, включително оценка на ефективността на тези дейности и интервенции.

28в. *План за управление на риска:*

подробно описание на системата за управление на риска.

28г. *Система за фармакологична бдителност:*

система, използвана от титуляря на разрешение за търговия и от държавите-членки за изпълнение на задачите и отговорностите, изброени в дял IX, и предназначена за осъществяване на наблюдение на безопасността на разрешените лекарствени продукти и за откриване на всяка промяна на техния баланс риск- полза.

([1]) ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1.

▼M10

28д. *Основна документация на системата за фармакологична бдителност:*

подробно описание на системата за фармакологична бдителност, използвана от титуляря на разрешение за търговия по отношение на един или повече разрешени лекарствени продукти.

▼M3

29. *традиционен растителен лекарствен продукт:*

растителен лекарствен продукт, който отговаря на условията, определени в член 16а, параграф 1.

30. *растителен лекарствен продукт:*

лекарствен продукт, състоящ се изключително от едно или няколко растителни вещества или от един или повече растителни препарати, или от едно или няколко такива растителни вещества в комбинация с един или повече растителни препарати като активни вещества.

31. *растителни вещества:*

съвкупността от цели растения, растения на части или отрязани растения, части от растения, водорасли, гъби, лишеи, предимно в непреработено състояние, обикновено изсушени но понякога в прясно състояние. Някои ексудати, които не са преминали през специална обработка, също се смятат за растителни субстанции. Растителните субстанции се определят прецизно в зависимост от използваната част на растението и ботаническото наименование съгласно системата с използване на две думи (род, вид, разновидност и автор).

32. *растителни препарати:*

препаратите, получавани чрез подлагане на растителни вещества на обработка, като например екстракция, дестилация, изцеждане, фракциониране, пречистване, концентриране или ферментиране. Те включват стритите на прах растителни субстанции, тинктурите, екстрактите, етеричните масла, соковете, получени чрез пресоване и обработените ексудати.

▼M11

33. *Фалшифициран лекарствен продукт:*

Всеки лекарствен продукт, при който са представени невярно:

а) неговата идентичност, включително неговата опаковка и данни на етикета, неговото име или съдържание, по отношение на която и да е от неговите съставки, включително ексципиентите, и количеството на активното вещество в дозова единица за тези съставки;

б) неговият източник, включително неговият производител, страната, в която е произведен, страната на произход или титуляря на разрешението за търговията му; или

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

Настоящото определение не включва непреднамерени недостатъци по отношение на качеството и не се отнася до нарушенията на правата върху интелектуалната собственост.

▼B

РАЗДЕЛ II

ОБХВАТ

▼M4

Член 2

1. Настоящата директива се прилага за лекарствените продукти за хуманна употреба, предназначени да бъдат пуснати на пазара на държавите-членки, които са или промишлено приготвени, или са произведени по метод, който включва промишлен процес.

2. В случаи на съмнение, когато, вземайки под внимание всичките му характеристики, продуктът може да попадне в рамките на дефиницията „лекарствен продукт“ и в рамките на дефиницията на продукт, който е предмет на друг законодателен акт на Общността, се прилагат разпоредбите на настоящата директива.

▼M11

3. Независимо от параграф 1 от настоящия член и член 3, параграф 4 дял IV от настоящата директива се прилага за производството на лекарствените продукти, предназначени единствено за износ, и за междинни продукти, активни вещества и ексципиенти.

4. Параграф 1 не засяга членове 52б и 85а.

▼B

Член 3

Настоящата директива не се прилага за:

1. Лекарствените продукти, изготвяни в аптека по медицинско предписание за отделен пациент (известни като „екстемпорални форми“).

▼M4

2. Всеки лекарствен продукт, който се приготвя в аптека, в съответствие с предписанията на фармакопеята, и е предназначен за директно доставяне на пациентите, обслужвани от същата аптека (обикновено известен като галенови форми).

3. Лекарствените продукти, предназначени за научно-изследователски изпитания, но без да се нарушават изискванията на Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 4 април 2001 г. относно сближаване на законовите, подзаконовите и административните актове на държавите-членки, относно прилагането на добрата клинична практика при провеждане на клинични изследвания върху лекарствени продукти за хуманна употреба ([1]).

▼B

4. Междинните продукти за по-нататъшна обработка от упълномощен производител.

5. Радионуклиди, използвани в запечатана форма.

▼M4

6. Цялостната кръв, плазма или кръвни клетки от човешки произход, с изключение на плазмата, която се приготвя по метод, включващ промишлен процес.

([1]) ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34.

▼M6

7. Всеки лекарствен продукт за модерна терапия, определен в Регламент (ЕО) № 1394/2007, който се изготвя за конкретен случай съобразно специфични стандарти за качество и се използва в рамките на същата държава-членка в лечебно заведение на изключителната професионална отговорност на съответно квалифициран практикуващ лекар за изпълнение на индивидуално лекарско предписание за продукт по поръчка за определен пациент.

Производството на тези продукти се разрешава от компетентния орган на държавата-членка. Държавите-членки осигуряват съответствието на националните изисквания за проследяемост и фармакологична бдителност, както и на специфичните стандарти за качество, посочени в настоящата точка, с предвидените на общностно равнище по отношение на лекарствените продукти за модерна терапия, за които се изисква разрешение съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004 на Европейския парламент и на Съвета от 31 март 2004 г. за установяване на процедури на Общността за разрешаване и контрол на лекарствени продукти за хуманна и ветеринарна употреба и за създаване на Европейска агенция по лекарствата ([1]).

▼B

Член 4

1. Нито една от разпоредбите на настоящата директива не дерогира правилата на Общността, отнасящи се до радиологичната защита на подложените на прегледи или лечение лица, или правилата на Общността за определяне на основните стандарти за здравна защита на населението и на работниците от опасността от йонизиращите лъчения.

2. Настоящата директива не засяга разпоредбите на Решение 86/346/ЕИО на Съвета от 25 юни 1986 г. относно приемането от името на Общността на Европейското споразумение за обмена на терапевтични субстанции с човешки произход ([2]).

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

4. Настоящата директива не засяга прилагането на националните законодателства, забраняващи или ограничаващи продажбата, доставката или употребата на противозачатъчни или предизвикващи аборт лекарствени продукти. Държавите-членки съобщават на Комисията за съответното национално законодателство.

▼M6

5. Настоящата директива и всички регламенти, посочени в нея, не засягат прилагането на националното законодателство, забраняващо или ограничаващо употребата на който и да е специфичен вид човешки или животински клетки, или продажбата, доставката или използването на лекарствени продукти, съдържащи, състоящи се или получени от такива клетки, по съображения, които не са посочени в посоченото законодателство на Общността. Държавите-членки съобщават на Комисията текстовете на съответните актове от националното законодателство. Комисията осигурява публичен достъп до тази информация чрез посочването ѝ в регистър.

([1]) ОВ L 136, 30.4.2004 г., стр. 1. Регламент, изменен с Регламент (ЕО) № 1901/2006 (ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1).

([2]) ОВ L 207, 30.7.1986 г., стр. 1.

▼M4

Член 5

1. Дадена държава-членка може, в съответствие с приложимото законодателство и в изпълнение на специални нужди, да изключва от разпоредбите на настоящата директива, лекарствените продукти, доставени по добросъвестна и незаявена поръчка, формулирана в съответствие със спецификациите на упълномощен здравен специалист и за употреба от индивидуален пациент, под директна лична отговорност на здравния специалист.

2. Държавите-членки могат временно да разрешат разпространението на неразрешен лекарствен продукт в отговор на предполагаемо или потвърдено разпространение на патогенни агенти, токсини, химически агенти или ядрено излъчване, всяко от които може да причини вреда.

3. Без да се засяга параграф 1, държавите-членки определят разпоредби, за да гарантират, че титулярите на разрешения за търговия, производителите и здравните специалисти не са обект на гражданска или административна отговорност за всички последствия в резултат от употребата на лекарствения продукт при показания, различни от разрешените или от прилагането на неразрешен лекарствен продукт, освен когато такава употреба се препоръча или изисква от компетентен орган, в отговор на предполагаемото или потвърдено разпространение на патогенни агенти, токсини, химически агенти или ядрено излъчване, всяко от което може да причини вреда. Тези разпоредби се прилагат, независимо дали е предоставено национално или общностно разрешение.

4. Отговорността за дефектни продукти, предвидена в Директива 85/374/ЕИО на Съвета от 25 юли 1985 г. относно сближаване на законовите, подзаконови и административни разпоредби на държавите-членки относно отговорността за дефектна продукция ([1]), не се влияе от параграф 3.

▼B

РАЗДЕЛ III

ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА

ГЛАВА I

Разрешение за търговия

Член 6

▼M5

1. ►M6 ►C1 Лекарствен продукт не може да се пуска на пазара в държава-членка, освен ако е издадено разрешение за пускане на пазара от компетентните органи на същата държава-членка в съответствие с настоящата директива, или ако е издадено разрешение в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004 във връзка с Регламент (ЕО) № 1901/2006 на Европейския парламент и на Съвета от 12 декември 2006 г. относно лекарствените продукти за педиатрична употреба ([2]) и Регламент (ЕО) № 1394/2007. ◄ ◄

▼M4

Когато за даден лекарствен продукт е издадено първоначално разрешение за търговия в съответствие с първа алинея, за всички допълнителни концентрации, фармацевтични форми, начини на прилагане, представяния, както и всички промени и удължения на срокове, се издава разрешение, в съответствие с първа алинея, или

([1]) ОВ L 210, 7.8.1985 г., стр. 29. Директива, последно изменена с Директива 1999/34/ЕО на Европейския парламент и на Съвета (ОВ L 141, 4.6.1999 г., стр. 20).

([2]) ОВ L 378, 27.12.2006 г., стр. 1.

▼M4

се включват в състава на първоначалното разрешение за търговия. Всички тези разрешения за търговия се считат за спадащи към едно и също общо разрешение за търговия, по-специално за целите за прилагане член 10, параграф 1.

1а. Титулярът на разрешението за търговия отговаря за търговията с лекарствения продукт. Назначаването на представител не освобождава титуляра на разрешението за търговия от законовата му отговорност.

▼B

2. Посоченото в параграф 1 разрешение се изисква също така за генератори на радионуклиди, ►M4 китове ◄ и радиофармацевтици, съдържащи прекурсори на радионуклидите, както и за промишлено изготвените радиофармацевтици.

Член 7

Не се изисква разрешение за търговия за радиофармацевтици, приготвени от лице или институция в момента на употребата им, които според националното законодателство са оправомощени да използват тези лекарствени продукти, съдържащи само разрешени генератори на радионуклиди, ►M4 китове ◄ или техни прекурсори съобразно инструкциите на производителя и в одобрено здравно заведение.

Член 8

1. За да бъде получено разрешение за търговия с даден лекарствен продукт, независимо от процедурата, установена с Регламент (ЕИО) № 2309/93, пред съответния компетентен орган на държавата-членка се внася заявление.

2. Разрешение за търговия се издава само на установил се в Общността заявител.

3. Към заявлението се прилагат следните данни и документи в съответствие с приложение I:

а) име или фирмено наименование и постоянен адрес на заявителя, а където е приложимо, на производителя;

▼M4

б) наименование на лекарствения продукт;

в) качествените и количествени свойства на всички съставни части на лекарствения продукт, включително позоваването на международното му непатентовано наименование (INN), препоръчано от СЗО, където съществува INN за лекарствения продукт, или позоваване на съответното химическо наименование;

ва) оценка на потенциалните рискове за околната среда от лекарствения продукт. Това влияние се оценява и на базата отделните случаи се предвиждат специфични договорености за ограничаването му;

▼B

г) описание на метода на производство;

д) терапевтични указания, противопоказания и странични ефекти;

е) дозиране, фармацевтична форма, метод и начин на прием, предполагаем срок на годност;

▼M4

ж) Основания за предприемане на предохранителни мерки и мерки по безопасността на съхранението на лекарствения продукт, неговото приемане от пациенти и за унищожаване на отпадните продукти, заедно с посочването на потенциалните рискове, които лекарственият продукт представлява за околната среда;

з) Описание на методите за контрол, използвани от производителя;

▼M11

за) Писмено потвърждение за това, че производителят на лекарствения продукт е проверил спазването от страна на производителя на активното вещество на принципите и ръководствата за добра производствена практика чрез провеждане на одити в съответствие с член 46, буква е). Писменото потвърждение включва посочване на момента на одита и декларация за това, че резултатите от одита потвърждават, че производството е в съответствие с принципите и ръководствата за добра производствена практика;

▼M4

и) Резултатите от:

— фармацевтичните (физико-химически, биологични или микробиологични) изследвания,

— предклинични (токсикологични и фармакологични) изследвания,

— клинични изследвания;

▼M10

иа) обобщение на системата за фармакологична бдителност на заявителя, което включва следните елементи:

— доказателство, че заявителят разполага с квалифицирано лице, отговарящо за фармакологичната бдителност;

— държавите-членки, в които квалифицираното лице пребивава и изпълнява своите задачи;

— данни за контакт на квалифицираното лице;

— декларация, подписана от заявителя в смисъл, че заявителят разполага с необходимите средства за изпълнение на задачите и отговорностите, изброени в дял IX;

— препратка към мястото, където се поддържа основната документация на системата за фармакологична бдителност на лекарствения продукт;

иаа) план за управление на риска с описание на системата за управление на риска, който заявителят ще въведе за съответния лекарствен продукт, заедно с обобщение на плана;

▼M4

иб) Заявление за това, че ефектът от клиничните изпитания, провеждани извън Европейския съюз, отговарят на етичните изисквания на Директива 2001/20/ЕО;

й) Обобщение, в съответствие с член 11, на характеристиките, макета на външната опаковка, съдържаща данните, предвидени в член 54, и на първичната опаковка на лекарствения продукт, съдържаща данните по член 55, заедно с листовката на опаковката, в съответствие с член 59;

▼B

к) документ, от който е видно, че производителят има разрешение от своята страна да произвежда лекарствени продукти;

▼M10

л) копия от следното:

— всяко разрешение, получено в друга държава-членка или в трета страна, за пускане на лекарствен продукт на пазара, обобщение на данните за безопасност, включително данните, съдържащи се в периодичните актуализирани доклади за безопасност и, когато такива са налице, докладите за предполагаеми странични ефекти, заедно със списък на държавите-членки, в които заявление за разрешение, подадено в съответствие с настоящата директива, е в процес на проучване;

— обобщението на характеристиките на продукта, предложено от заявителя в съответствие с член 11 или одобрено от компетентния орган на държавата-членка в съответствие с член 21, и листовката с упътване, предложена в съответствие с член 59 или одобрена от компетентния орган на държавата-членка в съответствие с член 61;

— данни за всяко решение за отказ за издаване на разрешение, независимо дали в Съюза или в трета страна, както и мотивите за това решение.

▼M4

м) екземпляр за предназначенията на лекарствата сираци, съгласно Регламент (ЕО) № 141/2000 на Европейския парламент и на Съвета от 16 декември 1999 г. относно лекарствата сираци ([1]), съпровождан от екземпляр на съответното становище на агенцията;

▼M10

_____

▼M4

Документите и информацията за резултатите от фармацевтичните и предклинични изследвания и клиничните изпитания, посочени в буква и) на първа алинея се придружават от подробни обобщения в съответствие с член 12.

▼M10

Системата за управление на риска, посочена в първа алинея, точка iaa), е пропорционална на идентифицираните и потенциални рискове на лекарствения продукт и на необходимостта от данни за безопасност след получаване на разрешение.

Информацията, посочена в първа алинея, се актуализира в случаите, когато това е целесъобразно.

▼B

Член 9

Освен изискванията на член 8 и на член 10, параграф 1, заявлението за разрешение за търговия с генератор на радионуклиди съдържа също следната информация и данни:

— общо описание на системата, както и подробно описание на компонентите на системата, които могат да повлияят на състава или качеството на препарата, съдържащ производен нуклид,

— качествените и количествените характеристики на елуента или сублимата.

([1]) ОВ L 18, 22.1.2000, стр. 1.

▼**M4**

Член 10

1. Чрез дерогация от член 8, параграф 3, буква и) и без да се засяга законодателството в областта на защита на индустриалната и търговската собственост, от заявителя не се изисква да предостави резултатите от предклиничните изследвания и от клиничните изпитания, ако може да докаже, че лекарственият продукт е генеричен на референтен лекарствен продукт, който е или е бил разрешен по член 6, за не по-малко от осем години в някоя държава-членка или в Общността.

Генеричен лекарствен продукт, разрешен в съответствие с настоящата разпоредба, не се допуска на пазара до изтичане на 10 години след първоначалното разрешение за референтния продукт.

Първата алинея се прилага и ако референтният лекарствен продукт не е разрешен в държавата-членка, в която е подадено заявлението за генеричен лекарствен продукт. В такъв случай заявителят посочва в бланката за заявление името на държавата-членка, в която е или е бил разрешен референтният лекарствен продукт. По искане на компетентния орган на държавата-членка, в която е подадено заявлението, компетентният орган на другата държава-членка предава в срок до 1 месец потвърждение, че референтният лекарствен продукт е или е бил разрешен, заедно с пълния състав на референтния продукт и, ако е необходимо, друга необходима документация.

Десетгодишният срок по втора алинея се удължава най-много до единадесет години, ако по време на първите осем от тези десет години титулярът на разрешението за търговия получи разрешение за едно или повече нови терапевтични показания, които по време на научната проверка преди тяхното разрешаване е преценено, че са от значителна клинична полза в сравнение със съществуващите терапии.

2. По смисъла на настоящия член:

а) „референтен лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, който е разрешен по член 6, в съответствие с разпоредбите на член 8;

б) „генеричен лекарствен продукт“ означава лекарствен продукт, който има същия качествен и количествен състав в активните вещества и същата фармацевтична форма, като референтния лекарствен продукт, и чиято биоеквивалентност с референтния лекарствен продукт е доказана със съответните бионалични изследвания. Различните соли, естери, изомери, смеси на изомери, комплекси или производни на активно вещество се счита, че са същото активно вещество, освен ако не се различават значително по своите свойства по отношение безвредността и/или ефективността им. В такива случаи заявителят трябва да представи допълнителна информация като доказателство на безвредността и/или ефективността на различните соли, естери или производни на разрешеното активно вещество. Различните перорални фармацевтични форми с непосредствено освобождаване се считат за една и съща фармацевтична форма. Не се изисква заявителят да представя бионаличност, ако той може да докаже, че генеричният лекарствен продукт отговаря на съответните критерии, както са определени в съответните подробни ръководства.

▼**M4**

3. В случаите, когато лекарственият продукт не попада в рамките на дефиницията генеричен лекарствен продукт, предвидена в параграф 2, буква б), или когато биоеквивалентността не може да се докаже посредством бионалични изследвания, или в случаи на промени в активното(-ите) вещество(-а), се предоставят терапевтичните показания, концентрация, фармацевтични форми или начини за приемане, *vis-a-vis* референтния лекарствен продукт, резултатите от необходимите предклинични изследвания или клинични изпитания.

4. Когато даден биологичен лекарствен продукт, който е подобен на референтния биологичен продукт, не отговаря на условията в дефиницията за генерични лекарствени продукти, поспециално поради различия в суровината или различия в производствения процес на биологичния лекарствен продукт и референтния биологичен лекарствен продукт, трябва да се представят резултатите от съответните предклинични изследвания или клинични изпитания, отнасящи се до тези условия. Типът и количеството допълнителни данни, които трябва да се предоставят, трябва да отговарят на съответните критерии, посочени в приложение I и на свързаните подробни ръководства. Не се представят резултатите от други изследвания и проверки на документацията на референтния лекарствен продукт.

5. В допълнение към разпоредбите, определени в параграф 1, когато се подава заявление за ново показание за утвърдено вещество, се предоставя некумулативен срок от една година за ексклузивност на данните, при условие че са извършени значителни предклинични или клинични изследвания по отношение на новите показания.

6. Провеждането на необходимите проучвания и изследвания, с оглед прилагане параграфи 1, 2, 3 и 4, както и последващите практически изисквания, не се счита, че противоречат на патентните права или на сертификатите за допълнителна защита за лекарствените продукти.

Член 10а

Чрез дерогация от член 8, параграф 3, буква и) и без да се нарушава законодателството в областта на защита на индустриалната и търговската собственост, от заявителя не се изисква да представя резултати от предклинични изследвания или от клинични изпитания, ако може да докаже, че активните вещества на лекарствения продукт са били утвърдени като лекарствен продукт в Общността за най-малко десет години, с призната ефикасност и приемливо ниво на безвредност съгласно условията, определени в приложение I. В такъв случай, резултатите от изпитанията и изследванията се заменят със съответната научна литература.

Член 10б

При лекарствените продукти, които съдържат активни вещества, които се използват в състава на разрешените лекарствени продукти, но които не се използват за настоящата цел в комбинация за терапевтични цели, резултатите от нови предклинични изследвания или нови клинични изпитания, свързани с тази комбинация, се предоставят в съответствие с член 8, параграф 3, буква и), но не е необходимо да се представят научни референции за всяко индивидуално активно вещество.

▼**M4**

Член 10в

След издаване на разрешение за търговия, титулярът на разрешението може да разреши да се използва фармацевтичната, предклинична и клинична документация, съдържаща се в документацията на лекарствения продукт, с оглед анализиране последващите заявления за други лекарствени продукти със същия качествен и количествен състав по отношение активните вещества и еднаквата фармацевтична форма.

Член 11

Обобщението на характеристиките на продукта съдържа, в определения по-долу ред, следната информация:

1. името на лекарствения продукт, последвано от концентрацията и фармацевтичната форма.

2. качествен и количествен състав по отношение на активните вещества и компоненти на ексципиента, познанията за които са необходими за правилното предписване на лекарствения продукт. Използват се общоприетите наименования или химически описания.

3. фармацевтична форма.

4. клинични данни:

   4.1. терапевтични показания,

   4.2. дозировка и начин на предписване при възрастни и където е необходимо, при деца,

   4.3. противопоказания,

   4.4. специални предупреждения и предпазни мерки за употребата и в случай на имунни лекарствени продукти, всякакви специални предпазни мерки, които следва да се вземат от лицата, боравещи с такива продукти и прилагащи ги на пациенти, заедно с всички други предпазни мерки, както и предпазните мерки, които следва да се вземат от пациента,

   4.5. взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействия,

   4.6. употреба по време на бременност и кърмене,

   4.7. ефект върху способността за управление на МПС и машини,

   4.8. нежелателни ефекти,

   4.9. предозиране (симптоми, спешни процедури, противоотрови).

▼M4

5. фармакологични свойства:

5.1. фармакодинамични свойства,

5.2. фармакокинетични свойства,

5.3. предклинични данни за безвредност.

6. фармацевтични данни:

6.1. списък на ексципиентите,

6.2. основни несъвместимости,

6.3. срок на годност в неотворено състояние, при необходимост след реконституция на лекарствения продукт или когато първичната опаковка се отвори за първи път,

6.4. специални мерки за съхранение,

6.5. естество и съдържание на контейнера,

6.6. специални мерки за унищожаване на използван лекарствен продукт или на отпадъчни материали, получени от такъв лекарствен продукт, когато е подходящо.

7. титуляр на разрешение за търговия.

8. номер(а) на разрешение(-я) за търговия.

9. дата на първото разрешение или подновяване на разрешението.

10. дата на преразглеждане на текста.

11. за радиофармацевтици — пълни данни за дозиметрията на вътрешното лъчение.

12. за радиофармацевтици — допълнителни подробни инструкции за екстемпорално приготвяне и контрол на качество на такова приготвяне и където е необходимо, времето на максимално съхранение, през което всеки междинен препарат, като елуент или готов фармацевтичен продукт съответства на спецификациите.

За разрешенията по член 10 не е необходимо да се прилагат онези части от обобщението на характеристиките на продукта на референтния лекарствен продукт, отнасящи се до показанията или формите на дозировката, които все още са били предмет на патентно законодателство, когато генеричният лекарствен продукт е бил предлаган на пазара.

▼M10

За лекарствените продукти, включени в списъка, посочен в член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004, обобщението на характеристиките на продукта включва декларацията: „Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение за безопасност. “Декларацията се предшества от черния символ, посочен в член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004, и се следва от подходящо стандартизирано обяснително изречение.

▼M10

За всички лекарствени продукти изрично се включва стандартен текст, който приканва здравните специалисти да докладват всеки предполагаем страничен ефект в съответствие с националната система за спонтанно докладване, посочена в член 107a, параграф 1. Различни начини на докладване, включително електронно докладване, са налични в съответствие с член 107a, параграф 1, втора алинея.

▼M4

Член 12

1. Преди представянето им на компетентните власти, заявителят осигурява изготвянето и подписването на подробните обобщения, посочени в последната алинея на член 8, параграф 3, от експерти с необходимите технически и професионални квалификации, изброени в кратка биография.

2. Лицата с технически и професионални квалификации, определени в параграф 1, обосновават използването на всякаква научна литература по член 10a, в съответствие с условията на приложение I.

3. Подробните обобщения представляват част от досието, което заявителят представя на компетентните власти.

▼B

ГЛАВА 2

Специални разпоредби, приложими за хомеопатичните лекарствени продукти

▼M4

Член 13

1. Държавите-членки осигуряват регистрацията и разрешаването, в съответствие с членове 14, 15 и 16, на хомеопатичните лекарствени продукти, които са произведени и пуснати на пазара на Общността, освен когато регистрацията или разрешаването на тези лекарствени продукти е обект на националното законодателство на или преди 31 декември 1993 г. В случай на регистрация се прилагат член 28 и член 29, параграфи 1 до 3.

2. Държавите-членки установяват опростена регистрационна процедура за хомеопатичните лекарствени продукти, посочени в член 14.

▼B

Член 14

1. На специална опростена процедура за регистриране подлежат единствено хомеопатичните лекарствени продукти, които отговарят на всички изброени по-долу условия:

— орален прием или външна употреба,

— липса на специална терапевтична индикация на етикета на лекарствения продукт или в цялата информация относно лекарствения продукт,

▼B

— достатъчна степен на разтворимост, което гарантира безвредност на лекарствения продукт; той по-специално не може да съдържа нито повече от една част на 10 000 от концентрата, нито по-малко от една стотна от най-малката доза, евентуално използвана в алопатичните форми за активните субстанции, чието наличие в тях задължително изисква представянето на лекарско предписание.

▼M7

Когато ново научно доказателство дава основание за това, Комисията може да измени третото тире от първа алинея. Тази мярка, предназначена да измени несъществени елементи от настоящата директива, се приема в съответствие с процедурата по регулиране с контрол, посочена в член 121, параграф 2а.

▼B

При регистрацията държавите-членки определят класификацията относно отпускането на лекарствения продукт.

2. Критериите и правилата, предвидени в член 4, параграф 4, член 17, параграф 1 и членове 22 до 26, членове 112, 116 и 125, се отнасят по аналогия към специалната опростена процедура за регистриране за хомеопатичните лекарствени продукти, с изключение на доказаните факти за терапевтичния ефект.

▼M4

_____

▼B

Член 15

Заявлението за специално опростено регистриране може да включва серия от лекарствени продукти, получени от същия/те хомеопатичен/ни щам/ове. Към заявлението се прилагат следните документи, с цел по-специално да се докажат терапевтичните качества и хомогенността на произведените партиди от тези лекарствени продукти:

— научно или друго наименование, фигуриращо във фармакопеята на хомеопатичния/те щам/ове, като се посочват различните начини на прием, фармацевтичните форми и степени на разтворимост, които трябва да се регистрират,

▼M4

— в документацията се описва как е/са получен/и и управляван/и хомеопатичния/ите материал/и, и обяснява неговото/тяхното хомеопатично използване, на основата на съответната библиография,

▼B

— производствена и контролна документация за всяка фармацевтична форма и описание на методите за получаване на разтвори и за разпрашаване,

— разрешение за производство на съответните лекарствени продукти,

— копие от регистрациите или разрешенията, получени евентуално за същите лекарствени продукти в други държави-членки,

▼M4

— един или повече макети на външната опаковка и първичната опаковка на лекарствените продукти, които следва да се регистрират,

▼B

— данни относно трайността на лекарствения продукт.

▼B

Член 16

1. Хомеопатичните лекарствени продукти, различни от посочените в член 14, параграф 1, получават разрешение и се етикетират съгласно ►M4 членове 8, 10, 10а, 10б, 10в и 11 ◄.

2. Дадена държава-членка може да въвежда или прилага на своя територия особени разпоредби за ►M4 предклиничните изследвания ◄ и клиничните изпитания на хомеопатичните лекарствени продукти, различни от посочените в член 14, параграф 1, съгласно принципите и спецификата на хомеопатичната медицина, практикувана в съответната държава-членка.

В този случай съответната държава-членка нотифицира Комисията за действащите особените разпоредби.

3. Разпоредбите на дял IX се прилагат за хомеопатичните лекарствени продукти, с изключение на посочените в член 14, параграф 1.

▼M3

ГЛАВА 2а

Специални разпоредби, приложими спрямо традиционните растителни лекарствени продукти

Член 16а

1. Въвежда се опростена процедура за регистрация (по-нататък наричана „регистрация на традиционна употреба“) за растителните лекарствени продукти, които отговарят на всички следни критерии:

а) имат показатели, които са характерни изключително за традиционните растителни лекарствени продукти, които поради своя състав и употреба са създадени и предназначени да бъдат използвани без наблюдение от медицинско лице с цел диагностика, назначаване или наблюдение на лечение;

б) предназначени са изключително да бъдат предписвани съгласно указани концентрация и дозировка;

в) това са препарати за перорална, външна употреба, и/или инхалиране;

г) периодът на традиционната употреба, посочен в член 16в, параграф 1, буква в), е изтекъл;

д) данните относно традиционната употреба на лекарствения продукт са достатъчни; по-специално, доказана е безвредността на продукта при указаните условия на употреба и фармакологичните ефекти или ефикасността на лекарствения продукт поради продължителността на употребата му и на натрупания опит.

2. Независимо от текста на член 1, параграф 30, наличието в растителния лекарствен продукт, на витамини или минерали, чиято безвредност е надлежно документирана, не е пречка за това продуктът да отговаря на условията за регистрация съгласно параграф 1, при положение че действието на витамините и минералите е спомагателно спрямо действието на растителните активни съставки съгласно изискванията на специфичните показатели.

3. В случаите обаче, когато компетентните органи преценят, че даден традиционен растителен лекарствен продукт отговаря на критериите за получаване на разрешение съгласно член 6 или за регистриране съгласно член 14, разпоредбите на настоящата глава не се прилагат.

▼**M3**

Член 16б

1. Заявителят и титулярът на разрешението за регистрация са установени в Общността.

2. С цел получаване на регистрация на традиционен лекарствен продукт, заявителят подава заявление до компетентния орган на съответната държава-членка.

Член 16в

1. Към заявлението се прилагат:

а) подробните данни и документите:

i) посочени в член 8, параграф 3, букви а) до з), и букви ѝ) и к);

ii) резултатите от фармацевтичните изпитания, посочени в член 8, параграф 3, буква и), второ тире;

iii) обобщението на характеристиките на продукта, без данните, посочени в член 11, параграф 4;

iv) по отношение на комбинациите, посочени в член 1, параграф 30, и в член 16а, параграф 2, се предоставят данните, посочени в член 16а, параграф 1, буква д), относно самата комбинация; данните също така се отнасят до различните активни съставки, ако те не са достатъчно познати;

б) всички разрешения или регистрации, които са вече получени от заявителя в друга държава-членка или в трета страна с цел пускане на пазара на лекарствения продукт, и подробните данни в решенията за отказ за предоставяне на разрешение или регистрацията, в рамките на Общността или в трета страна, както и мотивите за тези решения;

в) библиографските данни или доклади на експерти, които показват, че лекарственият продукт или еквивалентен продукт е с медицинска употреба най-малко от 30 години преди датата на подаване на заявлението, от които най-малко 15 години в рамките на Общността. По искане на държавата-членка, в която е подадено заявлението за регистрация на лекарствен продукт с традиционна употреба, Комитетът по растителните лекарствени продукти изготвя становище относно адекватността на доказателствата, установяващи продължителността на употребата на лекарствения продукт или на еквивалентния продукт. Държавата-членка изпраща документите, които са в подкрепа на изпратената на комитета документация;

г) библиографски обзор на данните относно безвредността, придружени от експертен доклад, а в случай на допълнително искане от страна на компетентния орган, данните, необходими за оценка на безвредността на лекарствения продукт.

Приложение I се прилага по аналогичен начин към сведенията и документите, посочени в буква а).

2. Определен продукт е еквивалентен, както е предвидено в параграф 1, буква в), когато се характеризира със същите активни съставки, независимо от използваните ексципиенти, същия или подобен търсен ефект, еквивалентна концентрация и дозировка и същия или подобен начин на приемане.

▼**M3**

3. Изискването за доказване на употреба на лекарствения продукт в продължение на 30 години, посочено в параграф 1, буква в), е удовлетворено, дори ако пускането на пазара на продукта не е било извършено въз основа на специално разрешение. Също така тя се счита за доказана, ако броят на съставките в лекарствения продукт или тяхното количество е било намалено по време на посочения в настоящия параграф тридесетгодишен период.

4. Ако продуктът е бил използван в рамките на Общността от по-малко от 15 години, но по останалите параметри отговаря на процедурата за опростена регистрация, държавата-членка, в която е подадено заявлението за регистриране на лекарствен продукт с традиционна употреба, предава продукта на Комитета по растителните лекарствени продукти. Държавата-членка изпраща документите, които са в подкрепа на изпратената на комитета документация.

Комитетът разглежда въпроса дали останалите критерии относно опростената регистрация, посочени в член 16а, са изцяло изпълнени. Ако комитетът счете за възможно, той съставя монография на растенията с медицинска употреба в рамките на Общността, така както е предвидено в член 16з, параграф 3, която държавата-членка взема под внимание, когато взема крайното си решение.

Член 16г

1. Без да се засяга член 16з, параграф 1, глава 4 от дял III се прилага по аналогия на регистрациите, издадени съгласно член 16а, при условие че:

а) е била съставена монография на растенията с медицинска употреба в рамките на Общността, съгласно член 16з, параграф 3, или

б) растителният лекарствен продукт е съставен от растителни вещества, растителни препарати или комбинации от такива препарати, включени в списъка, посочен в член 16е.

2. Относно останалите растителни лекарствени продукти, посочени в член 16а, всяка държава-членка, когато оценява заявлението за регистриране на традиционната му употреба, отчита надлежно регистрациите, издадени от друга държава-членка съгласно разпоредбите на настоящата глава.

Член 16д

1. Регистрацията на лекарствен продукт с традиционна употреба се отхвърля, ако заявлението не отговаря на разпоредбите на членове 16а, 16б или 16в или ако е налице най-малко едно от следните условия:

а) качественият и/или количественият състав не отговаря на декларирания състав;

б) показателите не отговарят на условията, определени в член 16а;

в) продуктът би могъл да има вредно въздействие при нормалните условия на употреба;

г) данните относно традиционната употреба на лекарствения продукт са недостатъчни, по-специално ако фармакологичните ефекти или ефикасността му не могат да бъдат считани за приемливи на базата на продължителна употреба и натрупан опит.

▼M3

д) фармацевтичните му качества не са доказани по задоволителен начин.

2. Компетентните органи на държавите-членки нотифицират заявителя, Комисията и при поискване компетентните власти за приетите от тях решения за отказ на регистрация на лекарствен продукт с традиционна употреба, както и мотивите им за това.

Член 16е

1. Съгласно процедурата, посочена в член 121, параграф 2, се изготвя списък на растителните вещества, препарати и комбинациите от такива препарати, с цел тяхното използване в традиционни растителни лекарствени продукти. Този списък съдържа за всяко от растителните вещества неговото наименование, указаната концентрация и дозировка, начина на приемане и всяка друга информация, която е необходима за безопасно използване на растителното вещество като традиционен лекарствен продукт.

2. Ако заявление за регистрация на лекарствен продукт с традиционна употреба засяга определено растително вещество, препарат или определена комбинация от такива препарати, които са включени в списъка, предвиден в параграф 1, не е необходимо да бъдат предоставяни данните, посочени в член 16в, параграф 1, букви б), в) и г). В този случай не се прилага член 16д, параграф 1, букви в) и г).

3. Ако определено растително вещество, препарат или определена комбинация от такива препарати бъдат заличени от списъка, визиран в параграф 1, регистрациите на растителни лекарствени продукти, които съдържат това вещество, издадени съгласно параграф 2, се отменят, освен ако данните и документите, посочени в член 16в, параграф 1, не бъдат предоставени в срок от три месеца.

Член 16ж

▼M10

1. Член 3, параграфи 1 и 2, член 4, параграф 4, член 6, параграф 1, член 12, член 17, параграф 1, членове 19, 20, 23, 24, 25, 40 - 52, 70 - 85, 101 - 108б, член 111, параграфи 1 и 3, членове 112, 116, 117, 118, 122, 123, 125, член 126, втора алинея и член 127 от настоящата директива, както и Директива 2003/94/ЕО на Комисията от 8 октомври 2003 г. относно установяване на принципи и насоки за добра производствена практика по отношение на лекарствените продукти за хуманна употреба и изпитваните лекарствени продукти за хуманна употреба [1] се прилагат по аналогия към регистрацията на лекарствен продукт с традиционна употреба, предоставена съгласно разпоредбите на настоящата глава.

▼M3

2. Освен изискванията на членове от 54 до 65, етикетирането и листовката с упътвания в опаковката съдържат информация, която посочва, че:

а) продуктът е традиционен растителен лекарствен продукт, който има едно или няколко от указаното(-ите) показание (-я), основани изключително на продължителността на употребата му, и

[1] ОВ L 262, 14.10.2003 г., стр. 22.

▼**M3**

б) потребителят следва да се консултира с лекар или с квалифицирано медицинско лице, ако симптомите продължават да се проявяват по време на употребата на лекарствения продукт или ако се проявят неотбелязани в упътването странични ефекти.

Една държава-членка може да поиска етикетирането и листовката с упътванията в опаковката да посочват също така естеството на въпросната традиционна употреба.

3. Освен изискванията на членове от 86 до 99 всяка реклама на лекарствен продукт, регистриран съгласно настоящата глава, съдържа следния текст: традиционен растителен лекарствен продукт, който се използва при едно или няколко от указаните показания въз основа изключително на продължителността на употребата му.

Член 16з

1. Учредява се Комитет по растителните лекарствени продукти. Комитетът е подчинен на агенцията и има следните компетенции:

а) по отношение на процедурите по опростена регистрация, той е натоварен да:

— изпълнява задачите, които произтичат от разпоредбите на член 16в, параграфи 1 и 4,

— изпълнява задачите, които произтичат от разпоредбите на член 16г,

— подготви проект за списък на растителните вещества, препарати и комбинациите от такива препарати съгласно член 16е, параграф 1, и

— изработи монографии на Общността на традиционните растителни лекарствени продукти съгласно параграф 3 на настоящия член;

б) по отношение на издаването на разрешения на растителните лекарствени продукти той има за задача да изработва монографии на Общността на растенията с медицинска употреба, използвани в растителните лекарствените продукти съгласно параграф 3 от настоящия член;

в) по отношение на позоваванията на агенцията съгласно глава 4 от дял III, на растителните лекарствени продукти, които са посочени в член 16а, да изпълнява задачите, упоменати в член 32;

г) в случай че други растителни лекарствени продукти са представени пред агенцията съгласно глава 4 от дял III, да представя при необходимост своето становище относно съответното растително вещество.

Освен това Комитетът по растителните лекарствени продукти изпълнява всяка друга функция, която му е възложена от правото на Общността.

Подходящата координация с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба се осигурява от процедура, която се определя от изпълнителния директор на агенцията съгласно член 57, параграф 2 от Регламент (ЕИО) № 2309/93.

▼**M3**

2. Всяка държава-членка назначава за период от три години с възможност за подновяване един член и един алтернативен член в Комитета по растителните лекарствени продукти.

Алтернативните членове представляват членовете и гласуват от тяхно име в тяхно отсъствие. Членовете и алтернативните членове се избират в зависимост от ролята и опита им при оценяването на растителните лекарствени продукти и представляват компетентните национални органи.

Горепосоченият комитет може да кооптира максимум 5 допълнителни членове, избрани на базата на специалната им научна компетентност. Тези членове се назначават за период от 3 години, който може да се подновява, и нямат алтернативни членове.

С цел кооптирането на тези членове горепосоченият комитет определя допълнителната специална научна компетентност на допълнителния(-ите) член(ове). Кооптираните членове се избират измежду експертите, които са посочени от държавите-членки или агенцията.

Членовете на този комитет могат да бъдат придружавани от експерти в конкретните научни или технически области.

3. Комитетът по растителните лекарствени продукти изработва монографиите на Общността на растенията с медицинска употреба, използвани в растителните лекарствени продукти, с цел прилагане на член 10, параграф 1, буква а), ii), както и използвани в традиционни растителни лекарствени продукти. Този комитет изпълнява и други задължения, които са му възложени съгласно разпоредбите на настоящата глава и съгласно други актове на Общността.

След изготвянето на монографиите на Общността на растенията с медицинска употреба съгласно настоящия параграф, те се вземат под внимание от държавите-членки при разглеждането на определено заявление. Докато все още не е изготвена монография на Общността на растенията с медицинска употреба, може да се направи позоваване на други подходящи монографии, публикации или данни.

След изготвянето на нова монография на Общността на растенията с медицинска употреба, титулярът на регистрацията преценява дали е необходимо съответно да се промени документацията по регистрацията. Титулярът на регистрацията нотифицира всяка евентуална промяна на компетентния орган на засегнатата държава-членка.

Изготвените монографии на растенията с медицинска употреба се публикуват.

4. Общите разпоредби на Регламент (ЕИО) № 2309/93 относно Комитета по лекарствените продукти с хуманна употреба се прилагат по аналогия за Комитета по растителните лекарствени продукти.

▼M3

Член 16и

Най-късно до 30 април 2007 г. Комисията представя на Европейския парламент и на Съвета доклад относно прилагането на настоящата глава.

Докладът включва оценка на възможността за разширяване на процедурата по регистриране на традиционна употреба спрямо други категории лекарствени продукти.

▼B

ГЛАВА 3

Процедури, свързани с разрешението за търговия

▼M4

Член 17

1. Държавите-членки предприемат подходящите мерки за приключване процедурата по издаване разрешение за търговия с лекарствени продукти най-много до 210 дни след подаването на валидно заявление.

Заявленията за разрешителни за търговия в две или повече държави-членки по отношение на един и същ лекарствен продукт, се подават в съответствие с ►M10 членове 28 ◄ до 39.

2. Когато държавите-членки отбелязват, че се разглежда друго заявление за разрешение за търговия със същия лекарствен продукт от друга държава-членка, съответната държава-членка отказва да разглежда заявлението и уведомява заявителя, че прилага ►M10 членове 28 ◄ до 39.

Член 18

Когато държава-членка е информирана в съответствие с член 8, параграф 3, точка 1, че друга държава-членка е разрешила лекарствен продукт, който е предмет на заявление за разрешение за търговия в съответната държава-членка, тя отхвърля заявлението, освен когато то е подадено в съответствие с ►M10 членове 28 ◄ до 39.

▼B

Член 19

За да проучи заявлението, представено в съответствие с ►M4 членове 8, 10, 10а, 10б и 10в ◄, компетентният орган на държавата-членка:

1. Трябва да провери дали представената документация съответства на цитираните ►M4 членове 8, 10, 10а, 10б и 10в ◄, и да проучи дали условията за издаване на разрешение за пускане на лекарствените продукти на пазара (разрешение за търговия) са спазени.

2. Може да подложи лекарствения продукт, суровините за него и ако това е необходимо, междинните продукти или други изходни продукти на контрол от страна на ►M4 официална лаборатория за контрол над лекарствените продукти или лаборатория, определена за целта от държавна-членка ◄, с цел да се увери, че използваните от производителя и описани в документацията методи за контрол отговарят на разпоредбите на член 8, параграф 3, буква з).

▼B

3. В случай че това е уместно, може да изиска от заявителя да допълни документацията по отношение на елементите, посочени в ►M4 член 8, параграф 3 и членове 10, 10а, 10б и 10в ◄. Ако компетентният орган се позовава на това право, сроковете, предвидени в член 17, се спират, докато бъдат предоставени изискваните допълнителни данни. Освен това тези срокове се спират, ако е необходимо, за времето, предоставено на заявителя, за да даде устни или писмени обяснения.

Член 20

Държавите-членки взимат всички необходими мерки с цел:

а) компетентните органи да проверяват дали производителите и вносителите на лекарствени продукти от трети страни могат да осигурят производство в съответствие с указанията за изпълнение на член 8, параграф 3, буква г), и/или да упражняват контрол по методите, описани в документацията в съответствие с член 8, параграф 3, буква з);

б) компетентните органи могат да разрешават на производителите и на вносителите на лекарствени продукти от трети страни, ►M4 в оправдани случаи ◄, да поверяват на трети лица някои фази от производството и/или контролни функции, предвидени в буква а); в този случай проверките на компетентните органи се извършват също в посоченото предприятие.

Член 21

1. Когато се издаде разрешение за търговия, компетентният орган на съответната държава-членка информира титуляра, че одобрява обобщението на характеристиките на продукта.

2. Компетентният орган взема всички необходими мерки, данните в обобщението да съответстват на приетите при издаването на разрешението за търговия или приети по-късно.

▼M10

3. Националните компетентни органи незабавно правят публично достояние разрешението за търговия заедно с листовката с упътване, обобщението на характеристиките на продукта и всякакви условия, установени в съответствие с членове 21а, 22 и 22а, заедно със сроковете за изпълнението на тези условия, за всеки лекарствен продукт, за който са предоставили разрешение.

4. Националните компетентни органи изготвят доклад за оценка и представят коментари по документацията по отношение на резултатите от фармацевтичните и предклинични тестове, клиничните изпитания, системата за управление на риска и системата за фармакологична бдителност на съответния лекарствен продукт. Докладът за оценка се актуализира всеки път, когато е налице нова информация от значение за оценката на качеството, безопасността и ефикасността на съответния лекарствен продукт.

▼**M10**

Националните компетентни органи незабавно правят публично достъпен доклада за оценка заедно с мотивите за становището си, след като отстранят всякаква информация от поверително търговско естество. Обосновката се представя отделно за всяко показание, за което се подава заявление.

Обществения доклад за оценка включва обобщение, написано по начин, който е разбираем за обществеността. Обобщението съдържа, по-специално, раздел, свързан с условията на употреба на лекарствения продукт.

Член 21а

В допълнение към разпоредбите, установени в член 19, разрешение за търговия може да бъде предоставено, при условие че бъдат спазени едно или повече от следните условия:

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

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

в) да се спазват задълженията за регистриране или докладване на предполагаеми странични ефекти, които са по-строги от посочените в дял IX;

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

д) наличието на адекватна система за фармакологична бдителност;

е) да се извършват проучвания за ефикасност след получаване на разрешение, когато са установени опасения, свързани с някои аспекти на ефикасността на лекарствения продукт, които могат да бъдат разрешени само след като лекарственият продукт бъде предложен на пазара. Такова задължение за провеждане на такива проучвания се основава на делегираните актове, приети съгласно член 22б, като същевременно се отчитат научните насоки, посочени в член 108а.

Когато е необходимо, в разрешението за търговия се залагат срокове за изпълнение на тези условия.

Член 22

При изключителни обстоятелства и след консултация със заявителя разрешението за търговия може да се предостави при определени условия, по-специално свързани с безопасността на лекарствения продукт, уведомяването на националните компетентни органи за всеки инцидент, свързан с неговата употреба, и действията, които следва да се предприемат.

▼**M10**

Разрешението за търговия може да бъде предоставено единствено когато заявителят може да покаже, че поради обективни, подлежащи на удостоверяване причини не може да осигури изчерпателни данни относно ефикасността и безопасността на лекарствения продукт при нормални условия на употреба, и разрешението трябва да се основава на едно от основанията, определени в приложение I.

Продължаването на срока на разрешението за търговия е свързано с ежегодната преоценка на споменатите условия.

Член 22а

1. След предоставянето на разрешение за търговия, националният компетентен орган може да наложи задължение на титуляря на разрешение за търговия:

а) да проведе проучване за безопасност след получаване на разрешение, ако са налице опасения относно рисковете, свързани с разрешен лекарствен продукт. Ако едни и същи опасения се отнасят за повече от един лекарствен продукт, след консултации с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, националният компетентен орган насърчава съответните титуляри на разрешения за търговия да проведат съвместно проучване за безопасност след получаване на разрешение;

б) да проведе проучване за ефикасност след получаване на разрешение, когато разбирането на болестта или на клиничната методология посочват, че предишните оценки на ефикасността би могло да се наложи да бъдат ревизирани значително. Задължението за провеждане на проучване след получаване на разрешение се основава на делегираните актове, приети съгласно член 22б, като същевременно се отчитат научните насоки, посочени в член 108а.

Налагането на такова задължение се обосновава надлежно и се съобщава в писмена форма, като включва целите и времевата рамка за представянето и провеждането на проучването.

2. Националният компетентен орган предоставя на титуляря на разрешение за търговия възможност да представи писмени бележки в отговор на налагането на задължението в рамките на срок, определен от органа, ако титулярят на разрешение за търговия поиска това в срок от 30 дни от получаване на писменото уведомление за задължението.

3. На основата на писмените бележки, представени от титуляря на разрешение за търговия, националният компетентен орган отменя или потвърждава задължението. Когато националният компетентен орган потвърди задължението, разрешението за търговия се изменя, за да бъде включено задължението като условие на разрешението за търговия, а системата за управление на риска съответно се актуализира.

Член 22б

1. С оглед определяне на случаите, в които могат да се изискват проучвания за ефикасност след получаване на разрешение съгласно членове 21а и 22а от настоящата директива, Комисията може да приема посредством делегирани актове в съответствие с член 121а и при условията на членове 121б и 121в мерки, допълващи разпоредбите на членове 21а и 22а.

2. При приемане на такива делегирани актове Комисията действа в съответствие с разпоредбите на настоящата директива.

Член 22в

1. Титулярят на разрешение за търговия включва в своята система за управление на риска всички условия, посочени в членове 21а, 22 или 22а.

▼M10

2. Държавите-членки информират Агенцията за разрешенията за търговия, предоставени от тях, при спазването на условията съгласно членове 21а, 22 или 22а.

Член 23

1. По отношение на методите на производство и контрол, предвидени в член 8, параграф 3, букви г) и з), след предоставяне на разрешение за търговия, титулярят на разрешение за търговия трябва да отчете постиженията на научно-техническия напредък и да въведе всички необходими изменения, за да може лекарственият продукт да се произвежда и контролира според общоприетите научни методи.

Тези изменения подлежат на одобрение от страна на компетентния орган на съответната държава-членка.

2. Титулярят на разрешение за търговия незабавно предоставя на националните компетентни органи всяка нова информация, която би могла да доведе до изменение на данните или документите, посочени в член 8, параграф 3, членове 10, 10а, 10б и 11, или член 32, параграф 5, или приложение I.

По-специално титулярят на разрешение за търговия веднага информира компетентния орган за всякакви забрани или ограничения, наложени от компетентните органи на която и да било държава, в която се търгува лекарственият продукт, и за всякаква друга нова информация, която може да повлияе на оценката за ползите и рисковете на съответния лекарствен продукт. Информацията включва както положителните, така и отрицателните резултати от клиничните изпитания или други проучвания на всички показания и популации, независимо дали са включени в разрешението за търговия, както и данни за употребата на лекарствения продукт, когато тази употреба е извън условията на разрешението за търговия.

3. Титулярят на разрешение за търговия гарантира, че информацията за продукта се актуализира с текущите научни познания, включително заключенията от оценяването и препоръките, оповестени публично посредством европейския интернет портал за лекарствата, създаден в съответствие с член 26 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

4. За да може постоянно да оценява баланса риск—полза, националният компетентен орган може по всяко време да поиска от титуляря на разрешение за търговия да предостави данни в доказателство на запазването на благоприятен баланс риск-полза. Титулярят на разрешението за търговия отговаря изчерпателно и бързо на всяко такова искане.

Националният компетентен орган може да поиска по всяко време от титуляря на разрешение за търговия да предостави копие от основната документация на системата за фармакологична бдителност. Титулярят на разрешение за търговия предоставя копието не по-късно от седем дни след получаване на искането.

▼M4

Член 23а

След издаване на разрешение за търговия титулярът на разрешението уведомява компетентния орган на държавата-членка, издала разрешението, за датата на действителното пускане на пазара на лекарствения продукт за хуманна употреба в тази държава-членка, като отчита различните разрешени представяния.

▼M12

При временно или постоянно преустановяване на пускането на продукта на пазара на държава членка титулярят на разрешение за търговия нотифицира компетентния орган на същата държава членка. Освен при изключителни обстоятелства, тази нотификация се отправя не по-малко от два месеца преди преустановяването на пускането на пазара на продукта. Титулярят на разрешението за търговия информира компетентния орган за причините за това действие в съответствие с член 123, параграф 2.

▼M4

При искане от компетентната власт, особено в контекста на фармакологичната бдителност, титулярът на разрешение за търговия предоставя на компетентния орган всички данни за обема на продажбите на лекарствения продукт и всякакви данни, които са на негово разположение, относно обема на предписанията.

▼M8

Член 23б

▼M13

1. Измененията се класифицират в различни категории в зависимост от степента на риска за общественото здраве и потенциалното въздействие върху качеството, безвредността и ефикасността на съответния лекарствен продукт. Тези категории варират от промени в условията на разрешението за търговия, които имат най-голямо потенциално въздействие върху качеството, безвредността или ефикасността на лекарствения продукт, до промени, които нямат или имат минимално въздействие върху тях.

2. Процедурите за разглеждане на заявленията за изменения са пропорционални на съответните рискове и въздействие. Тези процедури варират от процедури, които позволяват прилагане единствено след одобрение въз основа на цялостна научна оценка, до процедури, които позволяват незабавно прилагане и последващо уведомяване от титуляря на разрешението за търговия до компетентния орган.

2а. На Комисията се предоставя правомощието да приема делегирани актове в съответствие с член 121а за допълване на настоящата директива чрез:

а) определяне на категориите, в които се класифицират измененията; както и

б) установяване на реда за разглеждане на заявления за изменение в условията на разрешенията за търговия.

3. При приемането на делегираните актове по настоящия член Комисията полага усилия да направи възможно подаването на единно заявление за една или повече идентични промени, внесени в условията на различни разрешения за търговия.

4. Държава членка може да продължи да прилага националните разпоредби относно измененията, приложими от влизането в сила на Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията ([1]) по отношение на разрешения за търговия, предоставени преди 1 януари 1998 г., за лекарствени продукти, които са разрешени единствено в тази държава членка. Когато за даден лекарствен продукт, който е предмет на национални разпоредби в съответствие с настоящия член, впоследствие е предоставено разрешение за търговия в друга държава членка, Регламент (ЕО) № 1234/2008 се прилага за този лекарствен продукт от тази дата.

([1]) Регламент (ЕО) № 1234/2008 на Комисията от 24 ноември 2008 г. относно разглеждането на промените в условията на разрешенията за търговия с лекарствени продукти за хуманна употреба и ветеринарни лекарствени продукти (ОВ L 334, 12.12.2008 г., стр. 7).

▼M8

5. Когато държава-членка реши да продължи да прилага националните разпоредби съгласно параграф 4, тя информира Комисията за това. Ако уведомлението не е извършено до 20 януари 2011 г., се прилага ►M13 Регламент (ЕО) № 1234/2008 ◄.

▼M4

Член 24

1. Без да се засягат параграфи 4 и 5, разрешението за търговия е валидно 5 години.

2. Разрешението за търговия може да бъде подновено след пет години въз основа преоценка на баланса риск-полза, извършена от компетентнта власт на разрешаващата държава-членка.

▼M10

За тази цел титулярят на разрешение за търговия предоставя на националния компетентен орган консолидирана версия на документацията по отношение на качеството, безопасността и ефикасността, включително оценката на данните, съдържащи се в докладите за предполагаеми странични ефекти и периодичните актуализирани доклади за безопасност, подавани в съответствие с дял IX, и информация за всички изменения, въведени след предоставянето на разрешението за търговия, най-малко девет месеца преди изтичане на валидността на разрешението за търговия в съответствие с параграф 1.

3. Веднъж подновено, разрешението за търговия е валидно за неограничен срок, освен ако националният компетентен орган не реши поради основателни причини, свързани с фармакологичната бдителност, включително поради експозиция на недостатъчен брой пациенти на съответния лекарствен продукт, да даде допълнително петгодишно продължение в съответствие с параграф 2.

▼M4

4. Валидността на всяко разрешение, което до три години от предоставянето му не е последвано от действително пускане на разрешения продукт на пазара на разрешаващата държава-членка, се преустановява.

5. Когато разрешеният продукт, който е бил по-рано пускан на пазара на разрешаващата държава-членка, в действителност вече не присъства на пазара три последователни години, валидността на разрешението за този продукт се преустановява.

6. Компетентният орган може, в изключителни обстоятелства и в интерес на общественото здраве, да допусне изключения от параграфи 4 и 5. Такива изключения трябва да са надлежно обосновани.

▼B

Член 25

Разрешението за търговия не засяга гражданската и наказателна отговорност на производителя, а където е приложимо, и на титуляра на разрешението за търговия.

▼M4

Член 26

1. Разрешение за търговия се отказва, ако след проверка на данните и документите, изброени в членове 8, 10, 10а, 10б и 10в, стане ясно, че:

а) балансът риск-полза не се счита за благоприятен; или

б) терапевтичната му ефективност не е достатъчно обоснована от заявителя; или

в) качественият и количественият му състав не отговаря на заявения.

▼M4

2. Разрешение също се отказва, ако подадените данни или документи в подкрепа на заявлението не отговарят на членове 8, 10, 10а, 10б и 10в.

3. Заявителят или титулярът на разрешение за търговия отговаря за точността на предоставените документи и данни.

▼M10

_____

▼M4

Член 27

▼M10

1. Създава се координационна група за следните цели:

а) разглеждане на всички въпроси, свързани с разрешение за търговия на лекарствен продукт в две или повече държави-членки в съответствие с процедурите, определени в глава 4;

б) разглеждане на въпроси, свързани с фармакологичната бдителност по отношение на лекарствените продукти, разрешени от държавите-членки, в съответствие с членове 107в, 107д, 107ж, 107к и 107р;

в) разглеждане на въпроси, свързани с изменения на разрешения за търговия, предоставени от държавите-членки, в съответствие с член 35, параграф 1.

Агенцията осигурява секретариата на тази координационна група.

За изпълнението на своите задачи по фармакологична бдителност, включително одобряването на системите за управление на риска и наблюдение на тяхната ефективност, координационната група разчита на научната оценка и препоръките на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, предвиден в член 56, параграф 1, буква аа) от Регламент (ЕО) № 726/2004.

2. Координационната група се състои от по един представител на държава-членка, назначен с мандат от три години, който може да се подновява. Държавите-членки могат да назначават заместник за мандат от три години, който може да се подновява. Членовете на координационната група могат да бъдат придружавани от експерти.

За изпълнението на своите задачи членовете на координационната група и експертите ползват научните и регулаторни ресурси, с които разполагат националните компетентни органи. Всеки национален компетентен орган осъществява мониторинг на експертното равнище на извършените оценки и подпомага дейностите на назначените членове на координационната група и експерти.

Член 63 от Регламент (ЕО) № 726/2004 се прилага за координационната група по отношение на прозрачността и независимостта на нейните членове.

▼M4

3. Координационната група изготвя собствен процедурен правилник, който влиза в сила след положително становище на Комисията. Тези процедурни правила се оповестява публично.

▼M10

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

5. Членовете на координационната група гарантират, че е налице съответната координация между задачите на тази група и работата на националните компетентни органи, включително консултативните органи, ангажирани с разрешенията за пускане на пазара.

6. Освен ако в настоящата директива не е предвидено друго, държавите-членки, представени в координационната група, полагат всички усилия да постигнат позиция с консенсус относно действието, което ще се предприеме. Ако постигането на консенсус е невъзможно, приема се становището на мнозинството от държавите-членки, представени в координационната група.

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

ГЛАВА 4

Процедура за взаимно признаване и децентрализирана процедура

▼M4

Член 28

1. С оглед издаване на разрешение за търговия с лекарствен продукт в повече от една държава-членка, заявителят подава заявление на базата на идентична документация в тези държави-членки. Документацията съдържа информацията и документите, определени в членове 8, 10, 10а, 10б, 10в и 11. Подадените документи включват списък на държавите-членки, за които се отнася заявлението.

Заявителят изисква една държава-членка да действа като „референтна държава-членка“ и да подготви оценъчен доклад за лекарствения продукт в съответствие с параграфи 2 или 3.

2. Когато лекарственият продукт вече е получил разрешение за търговия при подаването на заявлението, съответната държава-членка признава разрешението за търговия, издадено от референтната държава-членка. За тази цел титулярът на разрешение за търговия изисква референтната държава-членка или да изготви оценъчен доклад за лекарствения продукт, или ако е необходимо, да актуализира съществуващ оценъчен доклад. Референтната държава-членка изготвя или актуализира оценъчен доклад до 90 дни след получаване на валидно заявление. Оценъчният доклад, заедно с одобреното обобщение на характеристиките на продукта, етикетирането и листовката с упътвания за опаковката, се изпращат на заинтересованата държава-членка и на заявителя.

3. В случаите, когато лекарственият продукт не получи разрешение за търговия при подаването на заявлението, заявителят изисква референтната държава-членка да изготви проект на оценъчен доклад, проект на обобщението на характеристиките на продукта и проект на етикетирането и на листовката с упътвания за опаковката. Референтната държава-членка изготвя тези проектодокументи до 120 дни след получаването на валидно заявление и ги изпраща на заинтересованата държава-членка и на заявителя.

▼M4

4. До 90 дни от получаване на документите, посочени в параграфи 2 и 3, въпросните държави-членки одобряват оценъчния доклад, обобщението на характеристиките на продукта и етикетирането и листовката с упътвания за опаковката и информират референтната държава-членка за това. Референтната държава-членка отбелязва съгласието на всички страни, закрива процедурата и информира съответно заявителя.

5. Всяка държава-членка, в която е подадено заявление в съответствие с параграф 1, приема решение в съответствие с одобрения оценъчен доклад, обобщението на характеристиките на продукта и етикетирането и листовката с упътвания за опаковката, както са одобрени, до 30 дни след констатиране на съгласието.

Член 29

1. Ако в рамките на срока, посочен в член 28, параграф 4, дадена държава-членка не може да одобри оценъчния доклад, обобщението на характеристиките на продукта и етикетирането и листовката с упътвания за опаковката по причини, свързани с потенциален сериозен риск за общественото здраве, тя представя подробно изложение на причините за позицията си пред референтната държава-членка, пред останалите засегнати държави-членки и пред заявителя. Въпросите, по които съществуват несъгласия, незабавно се отнасят до координационната група.

2. Комисията трябва да приема ръководства за определяне потенциалния сериозен риск за общественото здраве.

3. В координационната група всички държави-членки, определени в параграф 1, полагат необходимите усилия, за да постигнат съгласие по действията, които да бъдат предприети. Те предоставят на заявителя възможност да изрази своята гледна точка, устно или в писмена форма. Ако до 60 дни след съобщаването на спорните въпроси държавите-членки постигнат съгласие, референтната държава-членка отбелязва съгласието, закрива процедурата и информира съответно заявителя. Прилага се член 28, параграф 5.

4. Ако държавите-членки не постигнат съгласие в 60-дневния срок, определен в параграф 3, агенцията незабавно бива информирана за прилагането на процедурата по членове 32, 33 и 34. На агенцията се предоставя подробно описание на състоянието на въпросите, по които държавите-членки не са били в състояние да постигнат съгласие и причините за различията им. Екземпляр се изпраща на заявителя.

5. Веднага щом заявителят бъде уведомен, че въпросът е отнесен до агенцията, той незабавно изпраща на агенцията екземпляр от информацията и документите, посочени в първа алинея на член 28, параграф 1.

6. При обстоятелствата, определени в параграф 4, държавите-членки, които са одобрили оценъчния доклад, обобщението на характеристиките на продукта и етикетирането и листовката с упътвания за опаковката на референтната държава-членка, могат, по искане на заявителя, да разрешават лекарствения продукт, без да изчакват резултата от процедурата, определена в член 32. В такъв случай издаденото разрешение не засяга резултата от тази процедура.

▼M4

Член 30

1. Когато две или повече заявления са подадени в съответствие членове 8, 10, 10а, 10б, 10в и 11 за разрешение за търговия с определен лекарствен продукт и ако държавите-членки са приели различни решения относно разрешението на търговията с даден лекарствен продукт, или преустановяване на действието или отмяната му, държавата-членка, Комисията или заявителят или титулярът на разрешение за търговия могат да отнесат въпроса до Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба, наричан по-долу „Комитетът“, за прилагане процедурата по членове 32, 33 и 34.

2. За да стимулира хармонизацията на разрешенията за позволените лекарствени продукти в Общността, всяка година държавите-членки изпращат на координационната група списък на лекарствените продукти, за които следва да се изготви хармонизирано обобщение на характеристиките на продукта.

Координационната група определя списък, който взима под внимание предложенията от всички държави-членки, и препраща този списък на Комисията.

Комисията или държава-членка, в съгласие с агенцията и като взима под внимание становищата на заинтересувани страни, може да отнесе тези продукти до Комитета, в съответствие с параграф 1.

Член 31

1. ►M10 В определени случаи, когато се засягат интересите на Съюза, държавите-членки, Комисията, заявителят или титулярят на разрешение за търговия могат да отнесат въпроса до Комитета с цел прилагане на процедурата, установена в членове 32, 33 и 34, преди вземане на решение по заявлението за получаване на разрешение за търговия или за спирането на действието или за отмяната на разрешението за търговия или за каквото и да е друго необходимо изменение на разрешението за търговия. ◄

▼M10

В случаите, когато сезирането е в резултат на оценка на данни, свързани с фармакологичната бдителност на разрешен лекарствен продукт, въпросът се отнася до Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност и член 107й, параграф 2 може да се прилага. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност представя препоръка съгласно процедурата, посочена в член 32. Окончателната препоръка се препраща на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или на координационната група, по целесъобразност, и се прилага процедурата, посочена в член 107к.

▼M12

Когато обаче е спазен един от критериите, изброени в член 107и, параграф 1, се прилага процедурата, установена в членове 107и—107к.

▼M4

Съответната държава-членка или Комисията ясно определят въпроса, който се отнася до Комитета за разглеждане, и информират заявителя или титуляра на разрешението за търговия.

Държавите-членки и заявителят или титулярът на разрешение за търговия предоставят на Комитета цялата налична информация, имаща отношение към разглеждания въпрос.

▼**M12**

2. Когато въпросът, който се отнася до Комитета, засяга група от лекарствени продукти или терапевтичен клас, Агенцията може да ограничи процедурата до определени конкретни части от разрешението.

В такъв случай член 35 се прилага за тези лекарствени продукти, само ако те са обект на процедурите по разрешаване, посочени в настоящата глава.

Когато обхватът на процедурата, започната по настоящия член, засяга група от лекарствени продукти или терапевтичен клас, в процедурата се включват и лекарствените продукти, разрешени в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004, спадащи към посочената група или терапевтичен клас.

3. Без да се засяга параграф 1, дадена държава членка може, когато е необходимо спешно действие за защита на общественото здраве на някой етап от процедурата, да спре действието на разрешението за търговия и да забрани употребата на съответния лекарствен продукт на своята територия до приемането на окончателното решение. Тя информира Комисията, Агенцията и другите държави членки за причините за своето действие не по-късно от следващия работен ден.

4. Когато в обхвата на започната по настоящия член процедура, определен в съответствие с параграф 2, се включват лекарствени продукти, разрешени в съответствие с Регламент (ЕО) 726/2004, Комисията може, когато е необходимо спешно действие за защита на общественото здраве на някой етап от процедурата, да спре действието на разрешенията за търговия и да забрани употребата на съответните лекарствени продукти до приемането на окончателно решение. Комисията информира Агенцията и държавите членки за причините за своето действие не по-късно следващия работен ден.

▼**M4**

Член 32

1. Когато се прави позоваване на процедурата, определена в настоящия член, Комитетът обсъжда разглеждания въпрос и издава обосновано становище до 60 дни от датата, на която въпросът е отнесен до него.

При случаите, представени на Комитета в съответствие с членове 30 и 31 обаче, този период може да бъде удължен от Комитета за допълнителен срок до 90 дни, като се вземат под внимание становищата на заявителите или заинтересованите титуляри на разрешения за търговия.

В извънредни случаи и по предложение от неговия председател Комитетът може да приеме и по-кратък краен срок.

2. За да разгледа въпросът, Комитетът назначава един от своите членове за докладчик. Комитетът може също така да назначава индивидуални експерти за консултации по специфични въпроси. Когато назначава експерти, Комитетът определя техните задачи и срок за изпълнението на тези задачи.

3. Преди да представи становището си, Комитетът предоставя на заявителя или на титуляра на разрешение за търговия възможност да представи устно или в писмена форма обяснения в срок, определен от него.

Становището на Комитета се придружава от проект на обобщение на характеристиките на продукта и проект на текст на етикетирането и листовката с упътвания за опаковката.

▼M4

При необходимост Комитетът може да се позове на всяко друго лице, което да предостави информация по разглеждания въпрос.

Комитетът може да спре сроковете, посочени в параграф 1, за да позволи на заявителя или на титуляра на разрешението за търговия да изготви обясненията.

4. Агенцията незабавно информира заявителя, или титуляра на разрешението за търговия, когато становището на Комитета е следното:

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

б) обобщението на характеристиките на продукта, предлаган от заявителя, или от титуляра на разрешението за търговия в съответствие с член 11, следва да се измени; или

в) разрешението следва да се издаде при определени основания, с оглед на условията, които се считат за съществени за безвредността и ефективното използване на лекарствения продукт, включително фармакологичната бдителност; или

г) действието на разрешението за търговия следва да бъде преустановено, разрешението да бъде изменено или отменено.

В рамките на 15 дни след получаване становището, заявителят, или титулярът на разрешението за търговия, може да нотифицира агенцията в писмена форма за намерението си да поиска преразглеждане на становището. В такъв случай той представя на агенцията подробни основания за молбата до 60 дни след получаване на становището.

До 60 дни след получаване основанията за молбата Комитетът преразглежда становището си в съответствие с четвъртата алинея на член 62, параграф 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Причините за постигнатото заключение се прилагат към оценъчния доклад, посочен в параграф 5 от настоящия член.

5. Агенцията изпраща окончателното становище на Комитета до държавите-членки, Комисията и заявителя или титуляра на разрешението за търговия, заедно с доклада за оценяване на лекарствения продукт и основанията за решението си до 15 дни след неговото приемане.

В случай на становище в полза на издаване или продължаване на разрешение за пускане на съответния лекарствен продукт на пазара, към становището се прилагат следните документи:

а) проект на обобщение на характеристиките на продукта, посочени в член 11;

б) всички условия, отнасящи се до разрешението, по смисъла на параграф 4, буква в);

в) данни за всички препоръчани условия или ограничения по отношение на безвредното и ефективно използване на лекарствения продукт;

г) предлагания текст върху етикета и листовката.

▼B

Член 33

В срок от ►M4 15 дни ◄ от получаване на становището, Комисията подготвя проекторешение, вземайки под внимание заявлението и съобразявайки се със законодателството на Общността.

В случай че проекторешението предвижда предоставяне на разрешение за търговия, документите, предвидени в ►M4 член 32, параграф 5, втора алинея ◄, следва да бъдат приложени.

▼B

Когато по изключение проекторешението не е в съответствие със становището на агенцията, Комисията прилага подробно обяснение на причините за различията.

Проекторешението се препраща на държавите-членки и заявителя.

▼M4

Член 34

1. Комисията взема окончателно решение в съответствие с процедурата, посочена в член 121, параграф 3, до 15 дни нейното приключване.

2. Процедурният правилник на Постоянния комитет, учреден с член 121, параграф 1, се изменят, за да се вземат предвид задачите, които са задължителни за него съгласно настоящата глава.

Тези изменения налагат следните разпоредби:

а) с изключение на случаите, посочени в третия параграф на член 33, становището на Постоянния комитет се дава в писмена форма;

б) държавите-членки разполагат с 22 дни да представят пред Комисията писмените си забележки по проекторешението. Ако обаче трябва да бъде взето решение спешно, председателят може да определи по-кратък срок, според степента на неотложност. Този краен срок, освен при изключителни обстоятелства, не е по-кратък от 5 дни;

в) държавите-членки имат избор да представят писмено искане за обсъждане на проекторешението на пленарно заседание на Постоянния комитет.

Когато съгласно становището на Комисията писмените забележки на държавите-членки повдигат нови важни въпроси от научно или техническо естество, които не са били обект на становището на агенцията, председателят преустановява процедурата и отнася заявлението обратно до агенцията за допълнително разглеждане.

Комисията приема необходимите разпоредби за прилагане на настоящия параграф, в съответствие с процедурата, определена в член 121, параграф 2.

3. Решението по параграф 1 се адресира до всички държави-членки и се отчита като информация до титуляра или заявителя на разрешението за търговия. Заинтересованите държави-членки и референтната държава-членка издават или отменят разрешението за търговия или променят условията му според необходимостта да се съобразят с решението в срок от 30 дни от нотифицирането му и се позовават на него. Те информират съответно Комисията и агенцията.

▼M12

Когато в обхвата на образуваната по член 31 процедура са включени лекарствени продукти, разрешени в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004, съгласно член 31, параграф 2, трета алинея от настоящата директива, Комисията при необходимост приема решения за промяна, спиране на действието или отмяна на разрешенията за търговия или отказва подновяване на съответните разрешения за търговия.

▼B

Член 35

1. Всяко заявление от титуляра на разрешението за търговия за промяна на разрешението за търговия, предоставено в съответствие с разпоредбите на настоящата глава, се предоставя на всички държави-членки, разрешили преди това търговията със съответния лекарствен продукт.

▼M8

_____

▼M4

_____

▼M8

_____

▼B

2. В случай на арбитраж, предоставен на Комисията, процедурата, определена в членове 32, 33 и 34 се прилага по аналогия за промените, направени в разрешенията за търговия.

▼M10

_____

▼B

Член 37

►M12 Член 35 се прилага ◄ по аналогия за лекарствени продукти, разрешени от държавите-членки съгласно становище на Комитета, дадено в съответствие с член 4 от Директива 87/22/ЕИО преди 1 януари 1995 г.

Член 38

1. Агенцията публикува годишен доклад за действията по прилагане на процедурите, установени в настоящата глава и препраща доклада до Европейския парламент и до Съвета за информация.

▼M4

2. Най-малко на всеки десет години Комисията публикува доклад за придобития опит на база процедурите, описани в настоящата глава, и предлага изменения, които биха могли да бъдат необходими за подобряването на тези процедури. Комисията изпраща този доклад на Европейския парламент и на Съвета.

Член 39

Член 29, параграфи 4, 5 и 6 и членове 30 и 34 не се прилагат за хомеопатичните лекарствени продукти, посочени в член 14.

Членове 28 до 34 не се прилагат за хомеопатичните лекарствени продукти, посочени в член 16, параграф 2.

▼B

ДЯЛ IV

ПРОИЗВОДСТВО И ВНОС

Член 40

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че производството на лекарствени продукти на тяхната територия е предмет на разрешение. Това разрешение за производство се изисква, въпреки че лекарствените продукти могат да бъдат предназначени за износ.

2. Разрешението, посочено в параграф 1, се изисква за цялостно и частично производство, а така също и за различните процеси на разделяне, пакетиране и представяне на пазара.

Такова разрешение обаче не се изисква за подготовка, разделяне, промени в пакетирането или представяне, когато тези процеси се осъществяват единствено за продажби на дребно от фармацевти в аптеки, разпределящи продуктите, или от лица, имащи разрешение в държавите-членки да извършват подобна дейност.

▼B

3. Разрешение, предвидено в параграф 1, се изисква и при внос от трети страни в държавата-членка; настоящият дял и член 118 намират съответно приложение при такъв внос така, както и при производството.

▼M11

4. Държавите-членки въвеждат информацията относно разрешението, посочена в параграф 1 от настоящия член, в базата данни на Съюза, посочена в член 111, параграф 6.

▼B

Член 41

За да получи разрешение за производство, заявителят отговаря на следните минимални изисквания:

а) определя лекарствените продукти и фармацевтични форми, които трябва да се произвеждат или внасят, а също така и мястото, където те трябва да бъдат произвеждани и/или контролирани;

б) има на разположение за производство или внос на горното подходящи и достатъчни помещения, техническо оборудване и възможности за контрол, отговарящи на законовите изисквания, които съответната държава-членка е установила към производството, контрола и складирането на лекарствените продукти, в съответствие с член 20;

в) разполага с услугите на поне един квалифициран специалист по смисъла на член 48.

В своето заявление заявителят предоставя данни в подкрепа на горните изисквания.

Член 42

1. Компетентният орган на държавата-членка издава разрешение за производство само след като се е убедил в точността на представените данни, съгласно член 41, с помощта на проучване от негови сътрудници.

2. С цел гарантиране на спазването на изискванията, установени в член 41, разрешението може да бъде дадено при условие че се изпълнят определени задължения, възложени или по време на предоставяне на разрешението, или на по-късна дата.

3. Разрешението се прилага само за помещения, за лекарствени продукти и фармацевтични форми, определени в заявленията.

Член 43

Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират времето за провеждане на процедурата по предоставяне на разрешението да не надхвърля 90 дни от деня, в който компетентният орган е получил заявлението.

Член 44

В случай, че титулярът на разрешението за производство заяви промяна в някои от частите на букви а) и б) от параграф 1 от член 41, срокът, определен за процедурата по тази молба, не следва да надхвърля 30 дни. В отделни случаи това време може да бъде удължено до 90 дни.

▼B

Член 45

Компетентният орган на държавата-членка може да изиска от заявителя повече информация, засягаща данните, осигурявани съгласно член 41 или засягаща квалифициран специалист съгласно член 48; в случай че съответните компетентни органи упражнят това право, прилагането на изискването за краен срок, указано в членове 43 и 44, се преустановява, докато не се представят изискваните допълнителните данни.

Член 46

Титулярът на разрешението за производство е задължен поне:

а) да има на разположение екип, който отговаря на законовите изисквания, определени в държавата-членка, засягащи както отношенията в производството, така и в управлението;

б) пласира само разрешени лекарствени продукти в съответствие със законодателството на съответната държава-членка;

в) изпраща предварителни бележки към компетентните органи за каквито и да било промени, които желае да направи, съгласно член 41; компетентният орган бива информиран незабавно в случай на непредвидена смяна на квалифициран специалист съгласно член 48;

г) осигурява достъп до своите помещения на сътрудниците на компетентните органи на държавата-членка по всяко време;

д) разрешава на квалифицирания специалист съгласно член 48 да изпълнява задълженията си, като например поставя на негово разположение всички необходими средства;

▼M11

е) да спазва принципите и ръководствата за добра производствена практика на лекарствени продукти и да използва само активните вещества, които са били произведени в съответствие с добрата производствена практика за активни вещества и са били разпространени в съответствие с добрите дистрибуторски практики за активни вещества. За тази цел титулярят на разрешение за производство проверява спазването от страна на производителя и дистрибуторите на активни вещества на добрата производствена практика и добрите дистрибуторски практики, като провежда одити в предприятията за производство и дистрибуция на производителя и на дистрибуторите на активни вещества. Проверката за спазването на тези практики се провежда от титуляря на разрешението за производство или, без да се засяга отговорността му съгласно настоящата директива, от субект, който действа от негово име на договорно основание.

Титулярят на разрешение за производство гарантира, че ексципиентите са подходящи за влагане в лекарствени продукти, като установява подходящите добри производствени практики. Те се установяват въз основа на официална оценка на риска в съответствие с приложимите ръководства, посочени в член 47, пета алинея. При тази оценка на риска се отчитат изискванията и на други подходящи системи за качество, източникът и предназначението на ексципиентите, както и минали случаи на недостатъци по отношение на качеството. Титулярят на разрешението за производство гарантира прилагането на така установената подходяща добра производствена практика. Титулярят на разрешението за производство документира предприетите съгласно настоящата алинея мерки;

▼M11

ж) незабавно да информира компетентния орган и титуляря на разрешението за търговия, ако получи информация, че лекарствените продукти, които попадат в обхвата на неговото разрешение за производство, са фалшифицирани или съществуват съмнения, че са били фалшифицирани, независимо от това, дали тези лекарствени продукти са били разпространявани в рамките на законната верига на доставка или по незаконен начин, включително посредством незаконна продажба чрез услугите на информационното общество;

з) да провери дали производителите, вносителите или дистрибуторите, от които получава активни вещества, са регистрирани от компетентния орган на държавата-членка, в която са установени;

и) да провери автентичността и качеството на активните вещества и на ексципиентите.

▼M4

Член 46а

1. За целите на настоящата директива производството на активните вещества, използвани за изходни материали, включва пълно и частично производство или внос на активното вещество, използвано за изходен материал съгласно част I, точка 3.2.1.1, б), приложение I, и различните процеси на деление, пакетиране или представяне преди да бъде вложен в лекарствения продукт, включително препакетиране и преетикетиране, така както се извършва от дистрибутора на изходните материали.

▼M7

2. На Комисията се предоставя правомощието да адаптира параграф 1, за да отчете научно-техническия прогрес. Тази мярка, предназначена да измени несъществени елементи от настоящата директива, се приема в съответствие с процедурата по регулиране с контрол, посочена в член 121, параграф 2а.

▼M11

Член 46б

1. Държавите-членки предприемат подходящи мерки, за да гарантират, че производството, вносът и дистрибуцията на активни вещества на тяхна територия, включително на активни вещества, предназначени за износ, съответстват на добрата производствена практика и добрите дистрибуторски практики за активни вещества.

2. Активни вещества се внасят, само ако са изпълнени следните условия:

а) активните вещества са били произведени в съответствие със стандарти за добра производствена практика, които са най-малкото равностойни на установените от Съюза съгласно член 47, трета алинея; и

б) активните вещества са придружени от писмено потвърждение от компетентния орган на третата страна износителка на следното:

i) стандартите за добра производствена практика, приложими към предприятието, произвеждащо изнесените активни вещества, са най-малкото равностойни на установените от Съюза съгласно член 47, трета алинея;

ii) съответното производствено предприятие подлежи на редовен, строг и прозрачен контрол и в него се прилага ефективно добрата производствена практика, като това включва многократни и внезапни инспекции, с цел гарантиране закрила на общественото здраве, най-малко равностойна на тази в Съюза; и

▼M11

iii) в случай на констатирано неспазване информацията за тези констатации се предоставя незабавно на Съюза от третата страна износителка.

Това писмено потвърждение не засяга задълженията, посочени в член 8 и член 46, буква е).

3. Изискването, предвидено в параграф 2, буква б) от настоящия член, не се прилага, ако страната износителка е включена в списъка, посочен в член 111б.

4. По изключение и когато е необходимо да се осигури наличието на лекарствени продукти, когато предприятие за производство на активно вещество за износ е било обект на инспекция от държава-членка и е установено, че спазва принципите и ръководствата за добра производствена практика, установени в съответствие с член 47, трета алинея, всяка държава-членка може да допусне освобождаване от спазването на изискванията, установени в параграф 2, буква б) от настоящия член, за срок, не по-дълъг от срока на валидност на сертификата за добра производствена практика. Държавите-членки, които използват тази възможност за освобождаване, съобщават това на Комисията.

▼B

Член 47

▼M7

Принципите и ръководството за добра производствена практика за лекарствените продукти, посочени в член 46, буква е), се приемат под формата на директива. Тази мярка, предназначена да измени несъществени елементи от настоящата директива чрез допълването ѝ, се приема в съответствие с процедурата по регулиране с контрол, посочена в член 121, параграф 2а.

▼B

Подробно ръководство, отнасящо се до тези принципи, се публикува от Комисията и се ревизира при необходимост, като се отчита научно-техническият прогрес.

▼M11

Комисията приема чрез делегирани актове в съответствие с член 121а и съгласно условията на членове 121б и 121в принципите и ръководствата за добра производствена практика за активни вещества, посочени в член 46, буква е), първа алинея и член 46б.

Принципите на добрите дистрибуторски практики за активни вещества, посочени в член 46, буква е), първа алинея, се приемат от Комисията под формата на ръководства.

Комисията приема ръководства за официалната оценка на риска с цел установяване на подходящата добра производствена практика за ексципиенти, посочена в член 46, буква е), втора алинея.

Член 47а

1. Показателите за безопасност, посочени в член 54, буква о), не се премахват, нито закриват частично или изцяло, освен ако не са изпълнени следните условия:

а) титулярят на разрешението за производство проверява, преди частично или напълно да премахне или закрие показателите за безопасност, дали съответният лекарствен продукт е автентичен и дали не е бил подправен;

▼M11

б) титулярят на разрешение за производство спазва член 54, буква о), като заменя тези показатели за безопасност с показатели за безопасност, равностойни на тях по отношение на възможността за гарантиране на автентичността, идентификацията и осигуряването на доказателства за подправянето на лекарствения продукт. Тази замяна се извършва, без да се отваря първичната опаковка по смисъла на определението в член 1, точка 23.

Показателите за безопасност се считат за равностойни, ако:

i) отговарят на изискванията, определени в делегираните актове, приети в съответствие с член 54а, параграф 2; и

ii) са също толкова ефективни, като позволяват проверката на автентичността и идентификацията на лекарствените продукти и осигуряването на доказателства за подправянето на лекарствените продукти;

в) замяната на показателите за безопасност се извършва в съответствие с приложимата добра производствена практика за лекарствени продукти; и

г) замяната на показателите за безопасност подлежи на надзор от страна на компетентния орган.

2. Титулярите на разрешения за производство, включително тези, които изпълняват дейностите, посочени в параграф 1 от настоящия член, се считат за производители и следователно носят отговорност за вреди в случаите и при условията, предвидени в Директива 85/374/ЕИО.

▼B

Член 48

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да осигурят на титуляра на разрешението за производство по всяко време и непрекъснато услугите на поне един квалифициран специалист, в съответствие с условията, предвидени в член 49, отговорен в частност да изпълнява задълженията, определени в член 51.

2. В случай че титулярът на разрешението за производство лично отговаря на условията, определени в член 49, той може сам да поеме отговорността, за която се отнася параграф 1.

Член 49

1. Държавите-членки гарантират, че квалифицираното лице съгласно член 48 отговаря на ►M4 ——————— ◄ условия за квалификация, установени в параграфи 2 и 3.

2. Квалифицираното лице притежава диплома, сертификат или друг документ за професионална квалификация, получено след завършен университетски курс на обучение или курс, признат за еквивалентен от съответната държава-членка с продължителност от най-малко 4 години на теоретично и практическо обучение, по една от следните научни дисциплини: фармация, медицина, ветеринарна медицина, химия, фармацевтична химия и технология, биология.

Минималната продължителност на университетския курс може да бъде обаче три и половина години, ако е последван от целогодишен курс на теоретично и практическо обучение, включващ 6-месечен курс по фармация в обществена аптека, удостоверен с изпит на университетско ниво.

▼B

При наличие на два университетски курса или едновременно съществуване на два курса, признати от държавата за еквивалентни в държава-членка, и ако единият продължава четири години, а другият — три години, тригодишният, завършващ с получаване на диплома, сертификат или друго свидетелство за официална квалификация, получено след завършен университетски курс или признат еквивалент, се разглежда като отговарящ на условието за продължителност съгласно втората алинея, доколкото дипломите, сертификатите или другите свидетелства за официална квалификация, получени при завършването на двата курса, се признават за еквивалентни от въпросната държава.

Курсът включва теоретично и практическо обучение, основаващо се най-малко на следните основни предмети като минимум:

▼M4

— експериментална физика

▼B

— обща и неорганична химия

— органична химия

— аналитична химия

— фармацевтична химия, включваща анализ на лекарствените продукти

— обща и приложна биохимия (медицинска)

— физиология

— микробиология

— фармакология

— фармацевтична технология

— токсикология

— фармакогнозис (изучаване на състава и ефектите на естествените активни съставки от растителен и животински произход).

Обучението по тези предмети следва да бъде така балансирано, че да позволи на съответното лица да изпълнява задълженията си, определени в член 51.

Тъй като някои дипломи, сертификати или други документи за професионална квалификация, посочени в алинея първа, не отговарят на критериите, установени с настоящия параграф, компетентните органи на държавата-членка следва да удостоверят, че съответното лице притежава свидетелство за необходимите знания по по-горе включените предмети.

3. От квалифицираното лице се изисква да има най-малко двугодишен практически опит в едно или повече предприятия, в които е разрешено производство на лекарствени продукти, да е участвало в качествения анализ на лекарствените продукти, в количествения анализ на активните субстанции и в проверката и изпитването на лекарствените продукти.

Продължителността на практическия опит може да бъде намалена с една година в случаите, когато университетският курс е с продължителност най-малко 5 години, и с година и половина в случаите, когато е с продължителност 6 години.

▼B

Член 50

1. Лице, ангажирано с функциите на специалист съгласно член 48, от момента на прилагането на Директива 75/319/ЕИО в държава-членка, има право да продължи да изпълнява тези функции ►M4 в Общността ◄, без да отговаря на разпоредбите на член 49.

2. Титулярът на диплома, сертификат или друг документ за професионална квалификация, издадени при завършването на университетски курс или на курс, признат от съответната държава-членка като еквивалентен по научни дисциплини, разрешаващи му да изпълнява функции на специалист съгласно член 48 и в съответствие със законодателството на тази държава-членка, може, в случай че е започнал курса преди 21 май 1975 г., да се счита за достатъчно квалифициран да изпълнява дейностите в същата държава съгласно член 48, само ако е бил включено в извършването на следните дейности за най-малко две години преди 21 май 1985 г., последвали нотифицирането на настоящата директива, в едно или повече разрешени направления за производство: управление на производството и/или количествен и качествен анализ на активните субстанции, както и необходимата проверка и изпитване под прекия контрол на лице съгласно член 48, с цел осигуряване качеството на лекарствените продукти.

В случай че съответното лице притежава практически опит съгласно първа алинея преди 21 май 1965 г., за да бъде включено в изпълнението на по-горните дейности, от него се изисква да завърши допълнително едногодишно практическо обучение, в съответствие с условията, установени в алинея първа.

Член 51

1. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че квалифицираният специалист съгласно член 48 независимо от отношенията му с титуляра на разрешението за производство, носи отговорност, в контекста на процедурите, установени с член 52, за гарантиране:

а) за лекарствени продукти, произведени в рамките на съответните държави-членки, че всяка партида лекарствени продукти е произведена и проверена в съответствие със законите, действащи в тази държава-членка и съгласно изискванията на разрешението за търговия;

▼M4

б) в случай на лекарствени продукти с източник от трети страни, независимо дали продуктът е бил произведен в Общността, че всяка произведена партида е преминала в държавата-членка, пълен качествен анализ, количествен анализ най-малко на всички активни вещества и всички други изследвания или проверки, необходими за осигуряване на качеството на лекарствените продукти в съответствие с изискванията на разрешението за търговия.

▼M11

За лекарствени продукти, предназначени за пускане на пазара в Съюза, квалифицираният специалист по член 48 гарантира нанасянето върху опаковката на показателите за безопасност, посочени в член 54, буква о).

▼B

Партидите от лекарствени продукти, които са били подложени на такъв контрол в една държава-членка, следва да бъдат освободени от контрол, ако се продават в друга държава-членка, придружени с документи за контрол, подписани от квалифицирания специалист.

▼B

2. В случай че лекарствени продукти, внасяни от трета страна, където са сключени необходимите споразумения между Общността и страната износител с цел гарантиране, че производителят на лекарствения продукт прилага стандарти за добра производствена практика, еквивалентни на установените в Общността, а така също и че контролът, посочен в буква б) на първата алинея на параграф 1, се осъществява от страната износител, то квалифицираният специалист може да бъде освободен от извършване на контрол.

3. Във всички случаи и в частност на лекарствени продукти, пуснати в продажба, квалифицираният специалист трябва да удостовери в регистър или в еквивалентен документ за тази цел, че всяка партида продукция отговаря на разпоредбите на настоящия член; горепосоченията менатият регистър или еквивалентен документ трябва да бъде съхраняван до датата на приключване на всички операции и трябва да остане на разположение на сътрудниците на компетентния орган за период, определен в разпоредбите на съответната държава-членка и във всеки случай най-малко за 5 години.

Член 52

Държавите-членки гарантират, че квалифицираните специалисти съгласно член 48 изпълняват задълженията си или чрез прилагане на административни мерки, или чрез налагане на тези лица на задължение за спазване на професионален кодекс на поведение.

Държава-членка може да наложи временно отстраняване на такова лице чрез започване на административни и дисциплинарни процедури срещу него, в случай на неизпълнение на задълженията му.

▼M11

Член 52а

1. Вносителите, производителите и дистрибуторите на активни вещества, които са установени в Съюза, регистрират дейността си при компетентния орган на държавата-членка, в която са установени.

2. Формулярът за регистрация включва най-малко следната информация:

i) име или фирма и постоянен адрес;

ii) активните вещества, които ще се внасят, произвеждат или разпространяват;

iii) данни относно помещенията и техническото оборудване за дейността им.

3. Лицата, посочени в параграф 1, подават формуляра за регистрация до компетентния орган най-малко 60 дни преди планираното начало на дейността им.

4. Компетентният орган може, въз основа на оценка на риска, да реши да извърши инспекция. Ако компетентният орган уведоми заявителя в срок 60 дни от получаване на формуляра за регистрация, че ще бъде извършена инспекция, дейността не започва, преди компетентният орган да е уведомил заявителя, че може да започне дейност. Ако в срок 60 дни от получаването на формуляра за регистрация компетентният орган не е уведомил заявителя, че ще бъде извършена инспекция, заявителят може да започне дейността си.

▼M11

5. Лицата, посочени в параграф 1, ежегодно представят на компетентния орган списък с всички настъпили промени в информацията, предоставена във формуляра за регистрация. Всички промени, които могат да повлияят на качеството или на безопасността на активните вещества, които се произвеждат, внасят или разпространяват, трябва да бъдат съобщени незабавно.

6. Лицата, посочени в параграф 1, които са започнали дейността си преди 2 януари 2013 г., подават формуляра за регистрация до компетентния орган до 2 март 2013 г.

7. Държавите-членки въвеждат информацията, представена в съответствие с параграф 2 от настоящия член, в базата данни на Съюза, посочена в член 111, параграф 6.

8. Настоящият член не засяга член 111.

Член 52б

1. Независимо от член 2, параграф 1 и без да се засяга дял VII, държавите-членки предприемат необходимите мерки, за да предотвратят пускането в обращение на лекарствените продукти, въведени в Съюза, но непредназначени за пускане на пазара на Съюза, когато има достатъчно основания за съмнения, че тези продукти са фалшифицирани.

2. За да установи кои са необходимите мерки по параграф 1 от настоящия член, Комисията може да приема, посредством делегирани актове в съответствие с член 121а и при спазване на условията на членове 121б и 121в, мерки за допълнение на разпоредбите в параграф 1 от настоящия член по отношение на критериите, които се вземат предвид, и по отношение на проверките, които се провеждат при оценката във връзка с възможното фалшифициране на лекарствени продукти, въведени в Съюза, но непредназначени за пускане на пазара.

▼B

Член 53

Разпоредбите на настоящата глава се прилагат и за хомеопатични лекарствени продукти.

ДЯЛ V

ЕТИКЕТИРАНЕ И ЛИСТОВКА С УПЪТВАНЕ В ОПАКОВКАТА

Член 54

Върху външната, или ако такава няма, върху първичната опаковка на лекарствените продукти се поставят следните данни:

▼M4

а) наименованието на лекарствения продукт, последвано от неговата концентрация и фармацевтична форма и при необходимост от информация дали е предназначен за бебета, деца или възрастни; когато продуктът съдържа до три активни вещества, се включва международното му непатентовано наименование (INN), или ако няма такова, общоприетото му наименование;

▼B

б) съдържание на активните вещества, изразени количествено и качествено чрез единицата за доза или според начина на прилагане — за даден обем или тегло, като се използват общоприетите им названия;

в) фармацевтичната форма и тегловно съдържание, обем или брой на дозите на продукта;

г) списък на допълнителните вещества с познато действие или ефект и включени в ►M4 подробното ръководство ◄, издадено в съответствие с член 65. В случай обаче, че продуктът се инжектира или се прилага локално или е за приложение в очите, трябва да бъдат вписани всички допълнителни съставки;

▼M4

д) метод на прилагане и, ако е необходимо, начин на приемане. Оставя се място за отбелязване на предписаната дозировка;

е) специално предупреждение, че лекарственият продукт трябва да се съхранява далеч от деца и извън зрителното им поле;

▼B

ж) специално предупреждение, ако е необходимо за този лекарствен продукт;

з) срокът на годност, посочен ясно (месец/година);

и) специални мерки при съхранение, ако е приложимо;

▼M4

й) специфични предпазни мерки за отстраняване на неупотребяваните лекарствени продукти или отпадъците, получени от лекарствени продукти, когато е необходимо, както и препратка към всяка подходяща система за събирането им;

к) името и адресът на титуляра на разрешение за търговия и, където е приложимо, името на представителя, упълномощен от титуляра да го представлява;

▼B

л) номерът на разрешението за търговия на лекарствения продукт;

м) производственият партиден номер;

▼M4

н) при лекарствени продукти, за които не се изисква рецепта, указания за употреба;

▼M11

о) за лекарствени продукти, различни от радиофармацевтиците, посочени в член 54а, параграф 1, показатели за безопасност, които дават възможност дистрибуторите на едро и лицата, получили разрешение или право да доставят лекарствени продукти на потребителите:

— да проверяват автентичността на лекарствения продукт, и

— да идентифицират отделни опаковки,

както и средство, позволяващо проверка на това, дали външната опаковка е била подправена.

▼**M11**

Член 54а

1. Лекарствените продукти, за които се изисква лекарско предписание, са с нанесени показатели за безопасност по член 54, буква о), освен ако не са включени в съответния списък в съответствие с процедурата по параграф 2, буква б) от настоящия член.

Лекарствените продукти, за които не се изисква лекарско предписание, нямат нанесени показатели за безопасност по член 54, буква о), освен ако, по изключение, не са включени в съответния списък в съответствие с процедурата по параграф 2, буква б) от настоящия член, след като са получили оценка, че са изложени на риск от фалшифициране.

2. Комисията, чрез делегирани актове в съответствие с член 121а и при спазване на условията на членове 121б и 121в, приема мерки за допълнение на член 54, буква о) с цел установяване на подробни правила във връзка с показателите за безопасност по член 54, буква о).

В делегираните актове се посочват:

а) характеристиките и техническите спецификации на индивидуалния идентификационен белег за показателите за безопасност по член 54, буква о), позволяващ проверката на автентичността на лекарствените продукти и идентификацията на отделните опаковки. При установяване на показателите за безопасност се отделя дължимото внимание на разходната им ефективност;

б) списъците, съдържащи лекарствените продукти или категории продукти, които в случай на лекарствени продукти, за които се изисква лекарско предписание, не трябва да са с нанесени показатели за безопасност, а в случаите на лекарствени продукти, за които не се изисква лекарско предписание, трябва да са с нанесени показатели за безопасност по член 54, буква о). Тези списъци се изготвят, като се взема предвид рискът от фалшифициране и рискът, породен от такова фалшифициране, свързан с лекарствени продукти или категории лекарствени продукти. За тази цел се прилагат най-малко следните критерии:

i) цена и обем на продажбите на лекарствения продукт;

ii) брой и честота на миналите случаи на фалшифицирани лекарствени продукти, регистрирани в рамките на Съюза и в трети страни, и промяна в броя и честота на подобни случаи в исторически план;

iii) специфични характеристики на съответните лекарствени продукти;

iv) тежест на заболяванията, чието лечение се цели;

v) други потенциални рискове за общественото здраве;

в) процедурите за уведомяване на Комисията съгласно параграф 4 и бърза система за оценка и вземане на решение във връзка с тези уведомления за целите на прилагането на буква б);

г) редът и условията за проверка на показателите за безопасност по член 54, буква о) от производители, дистрибутори на едро, фармацевти и лица, получили разрешение или право да доставят лекарствени продукти на потребителите, и от компетентните органи. Тези условия и ред позволяват проверка на автентичността на всяка доставена опаковка от лекарствените продукти с нанесени показатели за безопасност по член 54, буква о) и определят обхвата на проверката. При установяването на тези условия и ред се вземат предвид особените характеристики на веригите на доставка в държавите-членки и необходимостта от гарантиране на пропорционално въздействие на мерките за проверка върху определени участници във веригите на доставка;

▼M11

д) разпоредби за установяването, управлението и достъпността на системата от регистри, в които се съдържа информация относно показателите за безопасност, позволяваща идентификацията и проверката на автентичността на лекарствените продукти, както е предвидено в член 54, буква о). Разходите за системата от регистри се поемат от титулярите на разрешенията за производство на лекарствените продукти с нанесени показатели за безопасност.

3. При приемането на посочените в параграф 2 мерки Комисията обръща дължимото внимание най-малко на следното:

а) защитата на личните данни, предвидена в правото на Съюза;

б) законните интереси от защита на поверителната търговска информация;

в) собствеността и поверителността на данните, получени чрез използването на показателите за безопасност; и

г) разходната ефективност на мерките.

4. Националните компетентни органи уведомяват Комисията относно лекарствени продукти, за които не се изисква лекарско предписание, за които по тяхна преценка съществува риск от фалшифициране, и могат да уведомят Комисията относно лекарствени продукти, за които те считат, че не съществува риск предвид критериите, посочени в параграф 2, буква б) от настоящия член.

5. За целите на възстановяването на средства или на фармакологичната бдителност всяка държавите-членки може да разшири прилагането на индивидуалния идентификационен белег по член 54, буква о) към всички лекарствени продукти, за които се изисква лекарско предписание или за които е предвидено възстановяване на средства.

За целите на възстановяването на средства, на фармакологичната бдителност или на фармакологичната епидемиология държавите-членки могат да използват информацията, съдържаща се в регистъра, посочен в параграф 2, буква д) от настоящия член.

За целите на осигуряването на безопасността на пациентите държавите-членки могат да разширят прилагането на средството срещу подправяне по член 54, буква о) към всякакъв друг лекарствен продукт.

▼B

Член 55

1. Данните, установени с ►M4 в член 54 ◄, се поставят върху първичните опаковки, различни от тези, за които се отнасят параграфи 2 и 3.

2. Отбелязаните по-долу данни се поставят най-малко на първичните опаковки, които имат формата на блистери, и се поставят на външните опаковки, които изпълняват изискванията на членове 54 и 62.

▼M4

— наименованието на лекарствения продукт, както е посочено в буква а) от член 54,

▼B

— името на титуляра на разрешението за търговия на лекарствения продукт,

— срокът на годност,

— партидния номер.

▼B

3. Отбелязаните по-долу данни се поставят върху малките първични опаковъчни единици, върху които не могат да се отбележат данните съгласно членове 54 и 62:

▼M4

— наименованието на лекарствения продукт, както е посочено в буква а) от член 54 и, ако е необходимо, начинът на приемане,

▼B

— методът на прилагане,

— срокът на годност,

— партидният номер,

— съдържанията по тегло, обем или единици.

Член 56

Данните съгласно членове 54, 55 и 62 са достатъчно четливи, ясни, разбираеми и незаличими.

▼M4

Член 56а

Наименованието на лекарствения продукт, както е посочено в член 54, буква а) също така трябва да се изобрази в брайлов формат върху опаковката. Титулярът на разрешението за търговия осигурява наличие на информационната листовка на опаковката при поискване от организации на пациенти, във формати подходящи за незрящи и частично зрящи.

▼B

Член 57

Независимо от член 60, държавите-членки могат да изискат употребата на определени форми на етикетиране на лекарствения продукт, които дават възможност да се установи:

— цената на лекарствения продукт,

— условията на заплащане от социалноосигурителните организации,

— законовия статут за доставка на пациента, в съответствие с дял VI,

▼M11

— автентичност и идентификация в съответствие с член 54а, параграф 5.

▼M4

За лекарствени продукти, разрешени съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, когато прилагат този член, държавите-членки съблюдават подробните ръководства на член 65 от настоящата директива.

▼B

Член 58

Задължително е включването на листовка с упътвания в опаковката за всички лекарствени продукти по време на пакетирането, освен ако цялата информация, изисквана от членове 59 и 62 е директно нанесена върху външната или първичната опаковка.

▼M4

Член 59

1. Листовката за опаковката се изготвя в съответствие с обобщението на характеристиките на продукта; тя включва, в следния ред:

а) за идентификация на лекарствения продукт:

i) наименованието на лекарствения продукт, последвано от неговата концентрация и фармацевтичната форма и при необходимост информация за това, дали е предназначен за бебета, деца или възрастни. Включва се и общоприетото наименование, когато продуктът съдържа само едно активно вещество и ако наименованието му е измислено;

ii) фармакотерапевтичната група или типа активност с лесно разбираеми от пациента термини;

б) терапевтичните показания;

в) списък с информацията, необходима преди поемане на лекарствения продукт:

i) противопоказания;

ii) необходими предпазни мерки за използване;

iii) форми на взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие (например алкохол, тютюн, храни), които могат да въздействат на действието на лекарствения продукт;

iv) специални предупреждения;

г) необходимите и обичайни инструкции за правилната употреба и в частност:

i) дозировката;

ii) метода и при необходимост, начина на приемане;

iii) честота на приемане, като при необходимост се посочва подходящото време, по което може или трябва да се приеме лекарственият продукт;

и съответно, в зависимост от естеството на продукта:

iv) продължителността на лечение, когато то следва да е ограничено;

v) необходимите действия при предозиране (като симптоми, спешни процедури);

vi) какво да се направи, когато е пропуснато вземането на една или повече дози;

vii) при необходимост показания за риска от прекратяване на приемането;

viii) специфична препоръка за обръщане към лекаря или фармацевта съответно за всякакви разяснения за използването на продукта;

▼M10

д) описание на страничните ефекти, които може да настъпят при обичайна употреба на лекарствения продукт и ако е необходимо, действията, които трябва да се предприемат в такъв случай.

▼M4

е) позоваване на срока на годност, посочен върху етикета, с:

i) предупреждение срещу използване на продукта след тази дата;

ii) при необходимост, специални мерки за съхранение;

iii) при необходимост, предупреждение за определени видими признаци на вредно въздействие;

iv) целият качествен състав (на активните вещества и ексципиентите) и количествен състав на активните вещества, като се използват общоприети наименования за всяко представяне на лекарствения продукт;

v) за всяко представяне на продукта фармацевтичната форма и съдържание по тегло, обем или единици на доза;

vi) името и адреса на титуляра на разрешението за търговия и където е приложимо, името на неговите упълномощени представители в държавите-членки;

vii) името и адреса на производителя;

ж) когато лекарственият продукт е разрешен в съответствие с членове 28 до 39 под различни наименования в съответните държави-членки, списък на разрешените наименования във всяка от държавите-членки;

з) датата, на която листовката на пакета е редактирана за последен път.

▼M10

За лекарствените продукти, включени в списъка, посочен в член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004, се включва следната допълнителна декларация: „Този лекарствен продукт е предмет на допълнително наблюдение“. Тази декларация се предшества от черния символ, посочен в член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004, и се следва от подходящо стандартно обяснително изречение.

За всички лекарствени продукти се включва стандартен текст, който изрично приканва пациентите да докладват всеки предполагаем страничен ефект на своя лекар, фармацевт, здравен специалист или директно на националната система за спонтанно докладване, посочена в член 107а, параграф 1, като се уточняват различните налични начини на докладване (електронно докладване, пощенски адрес и/или други), в съответствие с член 107а, параграф 1, втора алинея.

▼M4

2. Списъкът, определен в буква в) от параграф 1:

а) взема предвид конкретното състояние на определени категории потребители (деца, бременни или кърмачки, възрастни, лица със специфични патологични състояния);

б) посочва, ако е необходимо, възможните ефекти върху способността да се управлява превозно средство или да се работи с машини;

в) изброява ексципиентите, познанията за които са необходими за безвредното и ефективно използване на лекарствения продукт, които са включени в подробното ръководство, публикувано съгласно член 65.

▼M4

3. Листовката на опаковката отразява резултатите от консултациите с целеви групи пациенти и е четлива, ясна и лесна за ползване.

▼M10

4. До 1 януари 2013 г. Комисията представя на Европейския парламент и на Съвета доклад за оценка на настоящите недостатъци в обобщението на характеристиките на продуктите и листовките с упътване, и по какъв начин те биха могли да бъдат подобрени, за да отговарят по-добре на потребностите на пациентите и здравните специалисти. Комисията, ако това е целесъобразно, и въз основа на доклада и консултациите със съответните заинтересовани страни, прави предложения за подобряване на разбираемостта, оформлението и съдържанието на тези документи.

▼B

Член 60

Държавите-членки не могат да забраняват или да препятстват пускането на пазара на лекарствени продукти на тяхна територия по причини, свързани с етикетирането или листовката с упътвания в опаковката, ако те отговарят към изискванията на настоящия дял.

Член 61

▼M4

1. Един или повече макета на външната опаковка и първичната опаковка на лекарствения продукт, заедно с проекта на листовката за опаковката, се представят на органите, компетентни да разрешават търговията при поискване на разрешение за търговия. Резултатите от оценяването, извършвано в сътрудничество с целевите групи пациенти, също се предоставят на компетентния орган.

▼B

2. Компетентните органи отказват разрешение за търговия, ако етикетът или листовката с упътвания в опаковката не съответстват на разпоредбите в настоящия дял, или ако те не съответстват на данните, изброени в обобщението на характеристиките на продукта.

3. Всички предлагани промени в етикетирането или листовката на опаковката, уточнени в настоящия дял, които не са свързани с обобщението на характеристиките на продукта, се изпращат на органите, компетентни за издаване на разрешение за търговия. Ако компетентните органи не се противопоставят на предложената промяна в течение на 90 дни от представяне на заявката, заявителят може да въведе промяната.

4. Фактът, че компетентният орган не отказва разрешение за търговия съгласно параграф 2 или промяна в етикетирането или листовката с упътвания в опаковката в съответствие с параграф 3, не променя общата правна отговорност на производителя ►M4 и ◄ титуляр на разрешение за търговия.

Член 62

Външната опаковка и листовката в опаковката могат да включват символи или пиктограми, предназначени да изяснят определена информация, отбелязана в член 54 и член 59, параграф 1, както и друга информация, съвместима с обобщението на характеристиките на лекарствения продукт, полезна ►M4 за пациента ◄, като се изключи всякакъв елемент от промоционално естество.

▼B

Член 63

▼M12

1. Данните от етикета, изброени в членове 54, 59 и 62, се изписват на официален език или на официалните езици на държавата членка, в която лекарственият продукт се пуска на пазара, така както са определени за целите на настоящата директива, от същата държава членка.

▼B

Първата алинея не препятства изписването на тези данни на няколко езика, но само след като се гарантира, че на всички използвани езици се изписват едни и същи данни.

▼M4

В случаите на определени лекарствани средства за сираци изброените в член 54 данни могат при обосновано искане да фигурират само на един от официалните езици на Общността.

▼M12

2. Листовката с упътвания в опаковката трябва да е написана и оформена по такъв начин, че да е ясна и разбираема, като позволява на потребителите да предприемат подходящи действия, при необходимост с помощта на здравни специалисти. Листовката с упътвания в опаковката трябва да бъде лесна за четене на официален език или на официалните езици на държавата членка, в която лекарственият продукт се пуска на пазара, така както са определени за целите на настоящата директива, от същата държава членка.

▼M4

Първата алинея не е пречка листовката с упътвания в опаковката да се печати на няколко езика, при условие че на всички използвани езици се предава една и съща информация.

▼M12

3. Когато лекарственият продукт не е предназначен за директна доставка на пациента или когато са налице сериозни проблеми с наличността на лекарствения продукт, компетентните органи могат, при спазване на мерките, които те считат за необходими за защита на човешкото здраве, да предоставят освобождаване от задължението определени данни да фигурират върху етикета и в листовката с упътвания в опаковката. Те също така могат да разрешат пълно или частично освобождаване от задължението етикетът и листовката с упътвания в опаковката да бъдат на официален език или на официалните езици на държавата членка, в която лекарственият продукт се пуска на пазара, така както са определени за целите на настоящата директива, от същата държава членка.

▼B

Член 64

В случай че разпоредбите на настоящия дял не са изпълняват и направената забележка към съответното лице остане без последствия, компетентните органи на държавите-членки могат да спрат действието на разрешението за търговия, докато етикетирането и листовката с упътвания в опаковката на въпросния лекарствен продукт не бъдат съобразени с изискванията на настоящия дял.

▼M4

Член 65

След консултация с държавите-членки и засегнатите страни, Комисията изготвя и публикува подробно ръководство, което по-специално засяга:

а) формулировката на определени специални предупреждения за определени категории лекарствени продукти;

б) потребността от специална информация за лекарствените продукти, за които не се изисква рецепта;

в) четливостта на данните върху етикета и листовката с упътвания в опаковката;

▼M4

г) методите за идентификация и разпознаване на лекарствените продукти;

д) списъкът на ексципиентите, които трябва да бъдат посочени върху етикета на лекарствения продукт и начина, по който тези ексципиенти трябва да бъдат обозначени;

е) хармонизирани разпоредби за прилагане на член 57.

▼B

Член 66

1. Външната картонена опаковка и съдът за лекарствени продукти, съдържащ радионуклиди се етикетират в съответствие с уредбата относно безопасното транспортиране на радиоактивни материали, установени от Международната агенция за атомна енергия. Освен това етикетирането е съобразено с разпоредбите, посочени в параграфи 2 и 3.

2. Етикетът върху защитното фолио съдържа данните, отбелязани в член 54. В допълнение, този етикет разяснява изцяло кодирането, използвано върху флакона, и показва при необходимост, в продължение на дадено време и дата, количеството радиоактивност на доза или на флакон, както и броя на капсулите, или за течностите — количеството милилитри в съда.

3. Върху етикета на флакон се посочва следната информация:

— наименованието или кода на лекарствения продукт, включващ названието или химическия символ на радионуклида,

— идентификацията на партидата и срока на годност,

— международният символ за радиоактивност,

▼M4

— името и адреса на производителя,

▼B

— количеството радиоактивност, както е определено в параграф 2.

Член 67

Компетентната власт осигурява поставянето в опаковката на листовка с подробна инструкция в опаковката на радиофармацевтиците, радионуклидните генератори, радионуклидните китове или радионуклидните прекурсори. Текстът на тази листовка съответства на разпоредбите на член 59, като освен това листовката съдържа всички предпазни мерки, които следва да бъдат взети от потребителя или пациента по време на приготовлението и прилагането на лекарствения продукт, както и специални мерки при отстраняването на опаковката и неизползваното съдържание.

Член 68

Без да се засягат разпоредбите на член 69, хомеопатичните лекарствени продукти се етикетират в съответствие с разпоредбите на настоящия раздел, така че хомеопатичното им естество да може да бъде идентифицирано по техните етикети, написани ясно и четливо.

▼B

Член 69

1. В допълнение на ясната употреба на израза „хомеопатичен лекарствен продукт“ етикетирането и при необходимост информацията в опаковката относно лекарствените продукти съгласно член 14, параграф 1 следва да съдържат следната и никаква друга информация:

▼M4

— научното наименование на изходното вещество или изходните вещества, следвано от степента на разреждане, като се използват символи на фармакопеята, в съответствие с член 1, параграф 5; ако хомеопатичният лекарствен продукт се състои от две или по-малко изходни вещества, научните наименования на изходните вещества върху етикета могат да се допълват с измисленото наименование,

▼B

— името и адреса на регистрирания титуляр, а при необходимост — и на производителя,

— метода на прилагане, а ако е необходимо и начина,

— ясно означен срок на годност (месец, година),

— фармацевтична форма,

— съдържание на търговското представяне,

— специални мерки при съхранение, ако има такива,

— специално предупреждение за лекарствения продукт, ако е необходимо,

— партидния номер на производителя,

— регистрационния номер,

— „хомеопатичен лекарствен продукт без одобрени терапевтични индикации“,

▼M4

— предупреждение, което съветва потребителя да се консултира с лекар, ако симптомите продължават.

▼B

2. Независимо от параграф 1, държавите-членки могат да изискат използването на определен тип етикетиране с цел да се покаже:

— цената на лекарствения продукт,

— условията за възстановяване от социалноосигурителните органи.

ДЯЛ VI

КЛАСИФИКАЦИЯ НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Член 70

1. Когато се предостави разрешение за търговия, компетентните органи определят класификацията на лекарствения продукт като:

— лекарствен продукт, предмет на лекарско предписание,

— лекарствен продукт, който не е предмет на лекарско предписание.

За тази цел се прилагат критериите, посочени в член 71, параграф 1.

▼B

2. Компетентните власти могат да фиксират подкатегориите лекарствени продукти, които се отпускат само по лекарско предписание. В такъв случай те биват отнесени към следната класификация:

▼M4

а) лекарствени продукти по медицинско предписание за доставяне с или без възможност за подновяване;

▼B

б) лекарствени продукти, предмет на специално лекарско предписание;

▼M4

в) лекарствени продукти по „ограничено“ медицинско предписание, запазено за употреба в определени специализирани области.

▼B

Член 71

1. Лекарствените продукти са предмет на лекарско предписание, когато:

— обичайно представляват директна или индиректна опасност, дори когато се използват коректно, ако се употребяват без лекарско наблюдение, или

— често и до голяма степен се употребяват неправилно, в резултат на което обикновено представляват директна или индиректна опасност за човешкото здраве, или

— съдържат съставни вещества или препарати, чиято активност и/или странични ефекти изискват по-нататъшно изследване, или

— обикновено се предписват от лекар, за да бъдат прилагани парентерално.

2. Когато държавите-членки осигуряват за подкатегория лекарствени продукти специално лекарско предписание, те вземат предвид следните фактори:

— лекарственият продукт съдържа в неосвободено количество съставно вещество, определено като наркотик или психотропно по смисъла на действащите международните конвенции, като например Конвенциите на ООН от 1961 г. и 1971 г., или

— възможност при неправилна употреба лекарственият продукт да представлява значителна опасност за лекарствена злоупотреба, да доведе до пристрастяване или да бъде използван за нелегални цели, или

— лекарственият продукт съдържа вещество, което поради това, че е ново или поради свойствата си, може да бъде разглеждано като спадащо към групата, представена във второ тире с цел вземане на предпазни мерки.

3. Когато държавите-членки осигуряват за подкатегория лекарствени продукти ограничено лекарско предписание, те следва да имат предвид следните фактори:

— лекарственият продукт, който поради своите фармацевтични характеристики или новост, или в интерес на опазване на общественото здраве, е запазен за прилагане само в болнична среда,

▼B

— лекарственият продукт се използва за лечението на състояния, които следва да бъдат диагностицирани в болнична обстановка или в институции със съответните диагностични възможности, въпреки че провеждането на лечението и проследяването може да се извършват навсякъде другаде, или

— лекарственият продукт е предназначен за амбулаторно лечение на пациенти, но неговата употреба може да доведе до сериозни странични реакции, изискващи предписание от специалист и специален контрол по време на лечението.

4. Компетентна власт може да отмени прилагането на параграфи 1, 2 и 3, като има предвид следното:

а) максималната единична доза, максималната дневна доза, концентрацията, фармацевтичната форма, определени типове опаковка; и/или

б) други случаи на употреба, които той е определил.

5. Ако компетентната власт не разделя лекарствените продукти в подкатегории, както е установено в член 70, параграф 2, въпреки това той следва да има предвид критериите съгласно параграфи 2 и 3 от настоящия член при класифициране на лекарствен продукт като лекарство, назначавано само по предписание.

Член 72

Лекарствени продукти, които не са предмет на предписание, са онези, които не отговарят на критериите, изброени в член 71.

Член 73

Компетентните органи изготвят списък на лекарствените продукти, в зависимост от лекарско предписание, на тяхната територия, определяйки ако е необходимо, категорията на класификацията. Те обновяват този списък ежегодно.

▼M4

Член 74

Когато на вниманието на компетентните органи бъдат представени нови данни, те провеждат изследвания и съответно изменят класификацията на лекарствените продукти, като прилагат критериите, изброени в член 71.

Член 74а

Когато въз основа на важни предклинични изследвания или клинични изпитания, се разрешава промяна на класификацията на лекарствен продукт, компетентният орган не се позовава на резултатите от тези анализи или изследвания при разглеждането на заявлението на друг заявител или титуляр на разрешение за търговия за промяна на класификацията на същото вещество в продължение на една година след първоначалното разрешение за промяната му.

▼B

Член 75

Всяка година държавите-членки съобщават както на Комисията, така и на останалите държави-членки промените, които са направени в списъка съгласно член 73.

ДЯЛ VII

▼M11

ДИСТРИБУЦИЯ НА ЕДРО И ПОСРЕДНИЧЕСТВО В ОБЛАСТТА НА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

▼B

Член 76

►M4 1. ◄ Държавите-членки, без да се засяга член 6, предприемат всички необходими действия, за да осигурят дистрибуцията на своя територия само на лекарствени продукти с предоставено разрешение за търговия съгласно законодателството на Общността.

▼M4

2. В случай на разпространение на едро и съхраняване лекарствените продукти са обект на разрешително за търговия, издадено в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004, или от страна на компетентните власти на държавата-членка, в съответствие с настоящата директива.

▼M11

3. Всеки дистрибутор, който не е титуляр на разрешение за търговия и който внася лекарствен продукт от друга държава-членка, уведомява титуляря на разрешението за търговия и компетентния орган в държавата-членка, в която ще бъде внесен продуктът, за своето намерение да внесе посочения продукт. За лекарствени продукти, които не са получили разрешение съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, компетентният орган се уведомява, без да се засягат допълнителните процедури, предвидени в законодателството на същата държава-членка, и таксите, дължими на компетентния орган за разглеждане на уведомлението.

4. За лекарствени продукти, които са получили разрешение съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004, дистрибуторът отправя уведомлението по параграф 3 от настоящия член до титуляря на разрешението за търговия и до Агенцията. На Агенцията се заплаща такса за извършването на проверка за спазването на условията, предвидени в законодателството на Съюза за лекарствените продукти и в разрешенията за търговия.

▼B

Член 77

▼M11

1. Държавите-членки вземат всички подходящи мерки, за да гарантират, че за дистрибуцията на едро на лекарствени продукти се изисква разрешение за извършване на дейност като дистрибутор на едро на лекарствени продукти, в което се посочват помещенията, разположени на тяхна територия, за които е валидно разрешението.

▼B

2. В случай че лица, одобрени или имащи право да снабдяват населението с лекарствени продукти могат също така, съгласно националния закон, да се включат в продажбата на едро, то те следва да са обект на разрешението, предвидено в параграф 1.

▼B

3. Притежанието на разрешение за производство включва и разрешение за дистрибуция чрез продажби на едро на лекарствените продукти, обхванати от това разрешение. Притежанието на разрешение за включване в дейност по продажба на едро на лекарствени продукти не освобождава от задължението за притежание на разрешение за производство и придържане към условията, наложени в това отношение, дори ако производството или вносът представляват вторична дейност.

▼M11

4. Държавите-членки въвеждат информацията за разрешенията, посочени в параграф 1 от настоящия член, в базата данни на Съюза, посочена в член 111, параграф 6. По искане на Комисията или на държава-членка държавите-членки предоставят цялата необходима информация във връзка с индивидуалните разрешения, които са предоставили съгласно параграф 1 от настоящия член.

5. Проверките на лицата, получили разрешение за извършване на дейност като дистрибутори на едро на лекарствени продукти, както и инспекцията на техните помещения се извършват от държавата-членка, която е предоставила разрешението за помещенията, разположени на нейна територия.

▼B

6. Държавата-членка, предоставила разрешението съгласно параграф 1, спира или отменя това разрешение, ако условията по разрешението не се изпълняват. Тя незабавно информира останалите държави-членки и Комисията за това.

7. Ако държава-членка счита по отношение на лице, притежаващо разрешение, признато от друга държава-членка съгласно параграф 1, че условията на разрешението не се изпълняват, тя незабавно информира Комисията и другата засегната държава-членка. Освен това тя предприема необходимите мерки и информира Комисията и първата държава-членка за решенията и причините за вземане на такива решения.

Член 78

Държавите-членки гарантират, че времето, необходимо за процедурата по разглеждане на заявленията за разрешение за дистрибуция, не надхвърля 90 дни, считано от деня, в който компетентните органи на съответната държава-членка получават заявлението.

Компетентните власти могат, ако е необходимо, да изискат от заявителя да представи цялата необходима информация, засягаща условията за предоставяне на разрешение. Когато компетентните органи упражнят това свое право, периодът, установен в параграф 1, се спира, докато не бъдат представени допълнително изисканите данни.

Член 79

За да бъде получено разрешение за дистрибуция на лекарствени продукти, заявителите трябва да изпълнят следните минимални изисквания:

а) те трябва да разполагат с подходящите и изпълняващи необходимите изисквания помещения, инсталации и оборудване, така че да осигурят необходимото съхранение и дистрибуция на лекарствените продукти;

▼B

б) те трябва да разполагат с екип и в частност с квалифицирано лице, отговорно за изпълнение на условията, изисквани от законодателството на съответната държава-членка;

в) те трябва да се ангажират да изпълняват задълженията, възложени им по смисъла на член 80.

Член 80

Титулярите на разрешение за дистрибуция трябва да отговарят на следните минимални изисквания:

а) трябва да осигурят достъп до помещенията, инсталациите и оборудването, посочени в член 79, буква а), по всяко време за инспекция от отговорните за това лица;

б) трябва да получават доставките от лекарствени продукти само от лица, които притежават разрешение за дистрибуция или които са освободени от получаване на такова разрешение по смисъла на член 77, параграф 3;

в) трябва да снабдяват с лекарствени продукти само лица, които притежават разрешение за дистрибуция или на които е разрешено или имат право да доставят лекарствени продукти за населението в съответната държава-членка;

▼M11

ва) те трябва да проверят дали получените лекарствени продукти не са фалшифицирани, като проверят показателите за безопасност на външната опаковка в съответствие с изискванията, предвидени в делегираните актове, посочени в член 54а, параграф 2;

▼B

г) трябва да имат план за действие в извънредни ситуации, който да гарантира ефективното изпълнение на каквато и да е заявка на пазара, направена от компетентните органи или съвместно изпълнение на такава с производителя или титуляра на разрешението за търговия за съответните лекарствени продукти;

▼M11

д) трябва да съхраняват данни под формата на фактури за покупко-продажби или в електронен вид, или под някаква друга форма, включващи следната минимална информация за всяка сделка с получени, изпращани или реализирани чрез посредничество лекарствени продукти:

— дата;

— наименование на лекарствения продукт;

— получено, доставено или реализирано чрез посредничество количество;

— име и адрес на доставчика или получателя, в зависимост от случая;

— номер на партидата на лекарствените продукти, най-малко за продукти с нанесени показатели за безопасност по член 54, буква о);

▼B

е) трябва да водят в продължение на 5 години документацията, отнасяща се до буква д), и при необходимост да я предоставят на компетентните органи за проверка;

ж) трябва да спазват принципите и ръководството за добра дистрибуционна практика на лекарствените продукти, както е посочено в член 84;

▼M11

з) трябва да поддържат система за качество, определяща отговорностите, процесите и мерките за управление на риска, свързани с техните дейности;

и) трябва незабавно да информират компетентните органи и, когато е приложимо, титуляря на разрешението за търговия за лекарствени продукти, които са получили или им се предлагат и за които са установили, че са фалшифицирани или имат съмнения, че са фалшифицирани.

За целите на буква б), когато лекарственият продукт е получен от друг дистрибутор на едро, титулярите на разрешения за дистрибуция на едро трябва да проверят дали доставящият дистрибутор на едро спазва принципите и ръководствата за добри дистрибуторски практики. Това включва и проверка на това, дали доставящият дистрибутор на едро притежава разрешение за дистрибуция на едро.

Когато лекарственият продукт е получен от производителя или вносителя, титулярите на разрешения за дистрибуция на едро трябва да проверят дали производителят или вносителят притежава разрешение за производство.

Когато лекарственият продукт е получен чрез посредничество, титулярите на разрешения за дистрибуция на едро трябва да проверят дали участващият посредник отговаря на изискванията, предвидени в настоящата директива.

▼M4

Член 81

По отношение на доставянето на лекарствени продукти на фармацевти и на лицата, упълномощени или оправомощени да снабдяват населението с лекарствени продукти, държавите-членки не налагат на титуляра на разрешението за разпространение, издадено от друга държава-членка, по-строги изисквания, по-специално задължения за обществени услуги, отколкото онези, които налагат на лицата, на които те самите са издали разрешение за извършване на подобни дейности.

Титулярът на разрешение за търговия с лекарствен продукт и разпространителите на въпросния лекарствен продукт, който в действителност е пуснат на пазара на държава-членка, осигуряват, в рамките на своите задължения, съответните редовни доставки на този лекарствен продукт за аптеките и лицата, на които е разрешено да доставят лекарствени продукти, така че се задоволяват потребностите на пациенти в заинтересованата държавата-членка.

Договореностите за прилагане на настоящия член следва освен това, да бъдат обосновани от съображения за опазване на общественото здраве и да съответстват на целта на това здравеопазване, в съответствие с разпоредбите на Договора, най-вече свързаните със свободното движение на стоките и конкуренцията.

▼B

Член 82

За всички доставки на лекарствени продукти на лице, упълномощено или имащо право да снабдява населението с лекарствени продукти в посочените държави-членки, притежаващият разрешение продавач на едро прилага документ, който удостоверява:

— датата,

▼M4

— наименованието и фармацевтичната форма на лекарствения продукт,

▼B

— доставеното количество,

— името и адреса на доставчика или изпращача,

▼M11

— номер на партидата на лекарствените продукти, най-малко за продуктите с нанесени показатели за безопасност по член 54, буква о).

▼B

Държавите-членки предприемат необходимите мерки, за да гарантират, че лицата, упълномощени или имащи право да снабдяват населението с лекарствени продукти, могат да предоставят информация, чрез която да се проследи пътят на дистрибуция на всеки лекарствен продукт.

Член 83

Разпоредбите на настоящия дял не възпрепятстват прилагането на по-строги мерки, установени от държавите-членки, по отношение на продавача на едро при дистрибуцията на:

— наркотични или психотропни вещества на тяхната територия,

— лекарствени продукти на базата на кръв,

— имунологични лекарствени продукти,

— радиофармацевтици.

▼M4

Член 84

Комисията публикува ръководства за добрата практика на доставяне. За целта тя консултира Комитета за лекарствени продукти за хуманна употреба и Фармацевтичния комитет, създаден с Решение 75/320/ЕИО на Съвета ([1]).

Член 85

Настоящият дял се прилага за хомеопатични лекарствени продукти.

▼M12

Член 85а

Член 76 и член 80, първа алинея, буква в) не се прилагат при дистрибуция на едро на лекарствени продукти в трети страни. Освен това член 80, първа алинея, букви б) и ва) не се прилагат, когато даден продукт се получава директно от трета страна, но не е внесен. Независимо от това, в този случай търговците на едро гарантират, че лекарствените продукти са получени единствено от лица, които имат разрешение или право да доставят лекарствени продукти в съответствие с приложимите правни и административни разпоредби на съответната трета страна. В случаите когато търговците на едро доставят лекарствени продукти на лица в трети страни, те гарантират, че доставките са само за лица, които имат разрешение или право да получават лекарствени продукти за дистрибуция на едро или за доставка на населението в съответствие с приложимите правни и административни разпоредби на съответната трета страна. Изискванията, предвидени в член 82, се прилагат за доставките на лекарствени продукти до лица от трети страни, които са получили разрешение или право да доставят лекарствени продукти на населението.

([1]) ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 23.

▼M11

Член 85б

1. Лицата, осъществяващи посредничество в областта на лекарствените продукти, гарантират, че реализираните чрез посредничество лекарствени продукти са обхванати от разрешение за търговия, издадено съгласно Регламент (ЕО) № 726/2004 или от компетентните органи на държава-членка в съответствие с настоящата директива.

Лицата, осъществяващи посредничество в областта на лекарствените продукти, трябва да имат постоянен адрес и данни за контакт на територията на Съюза, така че да се гарантира точната идентификация, установяване на местоположението, връзка и надзор върху тяхната дейност от страна на компетентните органи.

За посредничеството в областта на лекарствени продукти се прилагат *mutatis mutandis* изискванията, предвидени в член 80, букви г)—и).

2. Посредничество в областта на лекарствените продукти може да се осъществява само от лица, които са регистрирани от компетентните органи на държавата-членка по техния постоянен адрес, посочен в параграф 1. За да се регистрират, тези лица посочват най-малко своето име, фирма и постоянен адрес. Те без излишно забавяне уведомяват компетентния орган за настъпили във връзка с това промени.

Лица, осъществяващи посредничество в областта на лекарствените продукти, които са започнали своята дейност преди 2 януари 2013 г., се регистрират при компетентния орган не по-късно от 2 март 2013 г.

Компетентният орган вписва информацията по първа алинея в публичен регистър.

3. Ръководствата, посочени в член 84, включват специални разпоредби относно посредничеството.

4. Настоящият член не засяга разпоредбите на член 111. За извършването на инспекциите, посочени в член 111, отговаря държавата-членка, в която е регистрирано лицето, осъществяващо посредничество в областта на лекарствените продукти.

Ако лице, осъществяващо посредничество в областта на лекарствените продукти, не спазва изискванията, предвидени в настоящия член, компетентният орган може да реши да заличи това лице от регистъра, посочен в параграф 2. Компетентният орган уведомява лицето за това.

ДЯЛ VIIA

ПРОДАЖБА НА ПОТРЕБИТЕЛИТЕ ОТ РАЗСТОЯНИЕ

Член 85в

1. Без да се засяга националното законодателство, забраняващо предлагането за продажба на потребителите от разстояние на лекарствени продукти, за които се изисква лекарско предписание, чрез услугите на информационното общество, държавите-членки гарантират, че лекарствените продукти се предлагат за продажба на потребителите от разстояние чрез услугите на информационното общество по смисъла на Директива 98/34/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 22 юни 1998 г., установяваща процедура за предоставянето на информация в сферата на техническите стандарти и регламенти и правила относно услугите на информационното общество ([1]) при следните условия:

а) физическото или юридическото лице, което предлага лекарствените продукти, е получило разрешение или право да доставя лекарствени продукти на потребители и от разстояние съгласно националното законодателство на държавата-членка, в която е установено;

([1]) ОВ L 204, 21.7.1998 г., стр. 37.

▼M11

б) лицето, посочено в буква а), е предоставило на държавата-членка, в която е установено, най-малко следната информация:

i) име или фирма и постоянен адрес на мястото на дейност, от което се доставят тези лекарствени продукти;

ii) дата, на която е започнала дейността по предлагането на лекарствени продукти за продажба на потребителите от разстояние чрез услугите на информационното общество;

iii) адреса на уебсайта, използван за тази цел, и цялата съответна информация, необходима за идентифицирането на този уебсайт;

iv) ако е приложимо — класификацията в съответствие с дял VI на лекарствените продукти, предлагани за продажба на потребителите от разстояние чрез услугите на информационното общество.

Тази информация се актуализира, когато е необходимо;

в) лекарствените продукти съответстват на изискванията на националното законодателство на държавата-членка на местоназначение в съответствие с член 6, параграф 1;

г) без да се засягат изискванията за информация, предвидени в Директива 2000/31/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 8 юни 2000 г. за някои правни аспекти на услугите на информационното общество, и по-специално на електронната търговия на вътрешния пазар („Директива за електронната търговия“) ([1]), уебсайтът, на който се предлагат лекарствените продукти, съдържа най-малко:

i) данните за контакт на компетентния орган или на органа, определен за тази цел, посочен в буква б);

ii) връзка към посочения в параграф 4 уебсайт на държавата-членка на установяване;

iii) общото лого, посочено в параграф 3, поместено по добре видим начин на всяка страница от уебсайта, свързана с предлагането за продажба на лекарствени продукти на потребителите от разстояние. Общото лого съдържа връзка към позицията на лицето в списъка, посочен в параграф 4, буква в).

2. Държавите-членки имат право да налагат условия, обосновани от съображения за закрила на общественото здраве и свързани с доставките на дребно на своя територия на лекарствени продукти за продажба на потребителите от разстояние чрез услугите на информационното общество.

3. Създава се общо лого, което е разпознаваемо в целия Съюз и което в същото време позволява определянето на държавата-членка, в която е установено лицето, предлагащо лекарствени продукти за продажба на потребителите от разстояние. Логото се помества по добре видим начин на уебсайтовете, на които се предлагат лекарствени продукти за продажба на потребителите от разстояние в съответствие с параграф 1, буква г).

С цел хармонизиране на използването на това общо лого Комисията приема актове за изпълнение относно:

а) техническите, електронните и криптографските изисквания за проверка на автентичността на общото лого;

([1]) ОВ L 178, 17.7.2000 г., стр. 1.

▼M11

б) модела на общото лого.

Когато е необходимо, актовете за изпълнение се изменят, като се взема предвид научно-техническият прогрес. Актовете за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата, посочена в член 121, параграф 2.

4. Всяка държава-членка създава уебсайт, който съдържа най-малко:

а) информация относно националното законодателство, приложимо за предлагането на лекарствени продукти за продажба на потребителите от разстояние чрез услугите на информационното общество, включително информация относно факта, че могат да съществуват различия между държавите-членки по отношение на класификацията на лекарствените продукти и на условията за доставянето им;

б) информация относно целта на общото лого;

в) списък на лицата, предлагащи лекарствени продукти за продажба на потребителите от разстояние чрез услугите на информационното общество в съответствие с параграф 1, както и адресите на техните уебсайтове;

г) обща информация относно рисковете, свързани с лекарствени продукти, доставяни на потребителите незаконно чрез услугите на информационното общество.

Този уебсайт съдържа връзка към уебсайта, посочен в параграф 5.

5. Агенцията създава уебсайт, на който се предоставя информацията, посочена в параграф 4, букви б) и г), информация за законодателството на Съюза, приложимо за фалшифицирани лекарствени продукти, както и връзки към уебсайтовете на държавите-членки, посочени в параграф 4. На уебсайта на Агенцията се посочва изрично, че уебсайтовете на държавите-членки съдържат информация за лицата, които са получили разрешение или право да доставят лекарствени продукти на потребителите от разстояние чрез услугите на информационното общество в съответната държава-членка.

6. Без да се засягат Директива 2000/31/ЕО и предвидените в този дял изисквания, държавите-членки предприемат необходимите мерки, за да гарантират, че за лица, различни от посочените в параграф 1, които предлагат лекарствени продукти за продажба на потребителите от разстояние и извършват дейност на тяхна територия, се прилагат ефективни, пропорционални и възпиращи санкции.

Член 85г

Без да се засяга компетентността на държавите-членки, Комисията, в сътрудничество с Агенцията и органите на съответната държава-членка, провежда или насърчава провеждането на информационни кампании относно опасността от фалшифицирани лекарствени продукти, насочени към широката общественост. Тези кампании повишават информираността на потребителите относно рисковете от лекарствени продукти, доставяни незаконно на потребителите от разстояние посредством услугите на информационното общество, и относно използването на общото лого и уебсайтовете на държавите-членки и на Агенцията.

▼B

ДЯЛ VIII

РЕКЛАМА

Член 86

1. По смисъла на настоящия дял „реклама на лекарствени продукти“ включва всяка форма на информация по домовете, агитационна активност или стимулиране, предназначени да пропагандират предписването, доставката, продажбата или употребата на лекарствени продукти; в частност се включват:

— реклама на лекарствени продукти сред населението,

— реклама на лекарствени продукти сред лицата, квалифицирани да ги предписват или доставят,

— посещения на медицински търговски представители при лицата, квалифицирани да предписват лекарствени продукти,

— предоставяне на мостри,

— осигуряване на стимули с цел предписване или доставка на лекарствени продукти, като например подаръци, предложения или полза или бонус, в пари или в друга форма, само ако истинската им стойност е минимална,

— спонсориране на промоционални срещи, на които присъстват лица, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти,

— спонсориране на научни конгреси, на които присъстват лица, имащи право да предписват или доставят лекарствени продукти и в частност поемане на пътните разноски и нощувки, свързани с тях.

2. Следното не се включва в настоящия дял:

— етикетирането и поставянето на придружаваща листовка в опаковката, предмет на разпоредбите на дял V,

— кореспонденция, евентуално придружавана от материали от непромоционално естество, необходими за отговор на специфични въпроси относно даден лекарствен продукт,

— фактически, информационни съобщения и референтни материали, отнасящи се например до промени в опаковката, предупреждения относно страничните реакции като част от общите лекарствени предпазни мерки, търговски каталози и ценови листи, при условие че не представляват претенции към продукта,

▼M4

— информация за човешкото здраве или болести, при условие че няма препращане, дори косвено, към лекарствени продукти.

▼B

Член 87

1. Държавите-членки забраняват всяко рекламиране на лекарствен продукт, за който не е дадено разрешение за търговия съгласно законодателството на Общността.

▼B

2. Всички части на рекламата на даден лекарствен продукт трябва да съответстват на особеностите, изброени в обобщението на характеристиките на лекарствения продукт.

3. Рекламирането на лекарствен продукт:

— насърчава рационалната употреба на лекарствения продукт, като го представя обективно и без да преувеличава неговите качества,

— не е заблуждаваща.

▼M4

Член 88

1. Държавите-членки забраняват рекламирането пред широката общественост на лекарствени продукти, които:

а) са достъпни единствено по медицинско предписание, в съответствие с дял VI;

б) съдържат вещества, определени като психотропни или наркотични от международни конвенции, както например Конвенциите на Обединени нации от 1961 и 1971 г.

2. Пред широката общественост могат да се рекламират според състава и употребата им лекарствени продукти, които са предназначени и разработени за употреба без намесата на медицинско лице с цел диагностика или назначаване или мониторинг на лечението, при консултиране със фармацевта при необходимост.

3. Държавите-членки имат право да забраняват на своята територия рекламата пред широката общественост на лекарствени продукти, чиято стойност подлежи на възстановяване.

4. Забраната по параграф 1 не се прилага при кампании за ваксинация, извършвани от бранша и одобрени от компетентните органи на държавите-членки.

5. Забраната, посочена в параграф 1, се прилага без да се нарушава член 14 от Директива 89/552/ЕИО.

6. Държавите-членки забраняват директното разпространение на лекарствени продукти сред обществеността от страна на бранша за рекламни цели.

ДЯЛ VIIIa

ИНФОРМАЦИЯ И РЕКЛАМА

Член 88a

В рамките на три години от влизането в сила на Директива 2004/726/ЕО, Комисията, след консултации с организациите на пациентите и потребителите, организациите на лекарите и фармацевтите, държавите-членки и останалите заинтересовани страни, представят на Европейския парламент и на Съвета доклад за съществуващата практика по отношение на предоставянето на информация – най-вече по Интернет — и за рисковете и ползите от него за пациентите.

▼M4

След анализиране на горните данни Комисията, ако е необходимо, предлага създаване на информационна стратегия за предоставяне на висококачествена, обективна, надеждна и непромоционална информация за лекарствените продукти и за други лечебни средства и урежда въпроса за отговорността на информационния източник.

▼B

Член 89

1. Без да се засяга член 88 цялата реклама на лекарствен продукт сред населението:

а) се изгражда по такъв начин, че да е ясно, че съобщението е рекламно и че продуктът се идентифицира като лекарствен;

б) включва най-малко следната информация:

▼M4

— наименованието на лекарствения продукт, както и обичайното наименование, ако продуктът съдържа само едно активно вещество,

▼B

— информацията, необходима за правилната употреба на лекарствения продукт,

— изрична, ясна покана за внимателно четене на инструкциите в листовката на опаковката или на външната опаковка, в зависимост от случая.

▼M4

2. Държавите-членки могат да приемат решение, че рекламата на лекарствен продукт пред широката общественост може, независимо от изискванията на параграф 1, да съдържа само наименованието на лекарствения продукт или неговото международно непатентовано наименование, когато то съществува, или търговската марка, ако е предназначена единствено за напомняне.

▼B

Член 90

Рекламата на лекарствения продукт сред населението не съдържа какъвто и да е материал, който:

а) оставя впечатлението, че медицинската консултация или хирургическа операция не е необходима, в частност чрез предлагане на диагноза или препоръчване на лечение по пощата;

б) внушава, че ефектите при приемането на лекарството са гарантирани, че не са придружени от странични реакции или са по-добри от или еквивалентни на тези от друго лечение или друг лекарствен продукт;

в) внушава, че здравето на потребителя може да бъде подобрено с вземане на лекарството;

г) внушава, че здравето на потребителя може да бъде повлияно при невземане на лекарството; настоящата забрана не се прилага при кампании по ваксинации, за които се отнася член 88, параграф 4;

д) е насочена изключително или по принцип към деца;

е) се позовава на препоръки на учени, здравни специалисти или лица, различни от горните, но които поради своята известност биха могли да насърчат употребата на лекарствените продукти;

▼B

ж) внушава, че лекарственият продукт е хранителен, козметичен продукт или продукт за друга консумация;

з) внушава, че безвредността и ефикасността на лекарствения продукт се дължи на това, че е натурален;

и) би могъл чрез описание или детайлно представяне на историята на случая да доведе до грешна самодиагноза;

й) позовава се по неподходящ, предупредителен или заблуждаващ начин на твърдения за възстановяване на здравето;

к) използва по неподходящ, предупредителен или заблуждаващ начин, графично представяне на промени в човешкото тяло, причинени от заболяване или нараняване, или на въздействието на лекарствен продукт върху човешкото тяло или на части от него.

▼M4

_____

▼B

Член 91

1. Всяко рекламиране на лекарствен продукт на лица, квалифицирани да предписват или доставят такива продукти, включва:

— съществена информация, съвместима с обобщението на характеристиките на продукта;

— класификацията на доставката на лекарствения продукт.

Държавите-членки могат също да изискат рекламата да включва продажната цена или препоръчителната цена на различните презентации, както и условията за възстановяване на цената от социалните осигурителни органи.

▼M4

2. Държавите-членки могат да приемат решение, че рекламата на лекарствен продукт пред лица, квалифицирани да предписват или доставят тези продукти могат, независимо от изискванията на параграф 1, да съдържа само наименованието на лекарствения продукт или неговото международно непатентовано наименование, когато то съществува, или търговската марка, ако е предназначена единствено за напомняне.

▼B

Член 92

1. Всяка документация, отнасяща се до лекарствен продукт, която се предава като част от представянето на този продукт на лица, квалифицирани да го предписват или доставят, включва най-малко изброеното в член 91, параграф 1 и удостоверява датата, на която е съставена или е преработена за последен път.

2. Цялата информация, съдържаща се в документацията, посочена в параграф 1, е точна, актуализирана, достоверна и достатъчно пълна, за да даде възможност на получателя да състави свое собствено мнение за терапевтичната стойност на съответния лекарствен продукт.

3. Цитатите, както таблиците и другите илюстративни материали, взети от медицински списания или други научни разработки за нуждите на документацията, посочена в параграф 1, се възпроизвеждат вярно и източникът се цитира точно.

▼B

Член 93

1. Медицинските търговски представители са добре обучени от фирмата, която ги наема, притежават достатъчно медицински познания, за да могат да предоставят възможно най-точна и пълна информация за лекарствените продукти, които предлагат.

2. При всяко свое посещение медицинските търговски представители дават или предоставят на посетените лица кратка характеристика на всеки лекарствен продукт, който представят, ако законодателството на държавата-членка позволява това, заедно с подробности относно цената и условията за възстановяване, за които се отнася член 91, параграф 1.

3. Медицинските търговски представители предават на научните екипи, посочени в член 98, параграф 1, всяка информация относно употребата на лекарствените продукти, които те рекламират, като се отделя специално внимание на всяка странична реакция, съобщена им от лицата, които посещават.

Член 94

1. Когато лекарствени продукти се предлагат на лица, квалифицирани да предписват или доставят такива продукти, не могат да се добавят никакви подаръци, парични облаги или престации в натура, както и да се предлагат или обещават на тези лица, освен ако подаръците не са с ниска стойност и не са свързани с практикуването на медицинска или фармацевтична дейност.

▼M4

2. Предоставяните стимули при промоционалните продажби винаги се ограничава стриктно до основното им предназначение и не трябва да се разпространява върху други лица, освен здравните специалисти.

▼B

3. Лицата, квалифицирани да предписват или доставят лекарствени продукти, не искат и не приемат каквито и да е стимули, забранени от параграф 1 или в смисъл, противен на параграф 2.

4. Съдържанието на параграфи 1, 2 и 3 не оказва влияние върху съществуващите мерки или търговска практика в държавите-членки, отнасящи се до цени, маржове и отстъпки.

▼M4

Член 95

Разпоредбите на член 94, параграф 1 не възпрепятстват предлагането на стимули, пряко или косвено, при мероприятия с чисто професионални и научни цели; такова предоставяне на стимули винаги се ограничава стриктно до основната научна цел на мероприятието; тя не трябва да се разпространява върху други лица освен здравните специалисти.

▼B

Член 96

1. Безплатни мостри се предлагат в изключителни случаи само на лица, квалифицирани да предписват такива продукти, и то при следните условия:

а) ежегодният брой на мострите за всеки лекарствен продукт, който се изписва с рецепта, е ограничен;

▼B

б) доставката на мостри се извършва в отговор на писмена молба, подписана и датирана от лицето, предписващо продукта;

в) лицата, доставящи мострите, поддържат съответна система за контрол и отчетност;

▼M4

г) всяка проба трябва да е не по-голяма от най-малкото количество, представяно на пазара;

▼B

д) всяка мостра е означена с „безплатна лекарствена мостра — не се продава“ или с друга формулировка, имаща същото съдържание;

е) всяка мостра се придружава от копие с обобщение на характеристиките на лекарствения продукт;

ж) не се предлагат мостри на лекарствени продукти, съдържащи психотропни или наркотични вещества, съгласно определението им в международните конвенции, като например Конвенциите на Обединените нации от 1961 и 1971 г.

2. Държавите-членки могат да поставят и допълнителни ограничения върху дистрибуцията на мостри на определени лекарствени продукти.

Член 97

1. Държавите-членки осигуряват използването на адекватни и ефективни методи за мониторинг на рекламата на лекарствени продукти. Тези методи, които могат да се основават на система от предишни проучвания, във всеки случай включват законови разпоредби, съгласно които лица или организации, считани от националното законодателство за имащи законен интерес да забраняват всяко рекламиране, несъответстващо на настоящия дял, могат да предприемат законни действия срещу такова рекламиране или да отнесат това рекламиране пред административния орган, компетентен да се произнесе по оплакванията или да инициират съответната правна процедура.

2. Съгласно правните разпоредби на параграф 1, държавите-членки възлагат на съдебните или административни органи правомощия, които им дават възможност в случаи, в които те считат за необходимо прилагането на такива мерки, да отчетат всички интереси и в частност обществения интерес, за да:

— разпоредят преустановяването или да възбудят подходящи правни процедури за преустановяване на заблуждаващи реклами, или

— ако заблуждаващите реклами все още не са били публикувани, но публикацията им е предстояща, да разпоредят забраната или да инициират подходящите правни процедури за забраната на подобни публикации,

дори без доказване на действителната загуба, вреда или намерение или небрежност от страна на рекламиращото лице.

3. Държавите-членки предвиждат разпоредби за мерките, посочени във втората алинея, които следва да бъдат взети в случай на ускорена процедура с временен или окончателен ефект.

Всяка държава-членка решава коя от двете възможности, установени в първата алинея, да избере.

▼B

4. Държавите-членки могат да възложат на съдебни или административни органи законодателни правомощия, даващи им възможност с цел елиминиране на продължителните последствия от заблуждаваща реклама, за чието преустановяване е взето окончателно решение:

— да изискат публикуване на това решение в пълен или частичен обем, и във форма, която намират за адекватна,

— да изискат в допълнение публикуването на коригиращо становище.

5. Параграфи от 1 до 4 не изключват доброволния контрол на рекламите на лекарствени продукти чрез органи за самоконтрол или прибягване до помощта на такива органи, ако действията пред тях са възможни в допълнение към юридическите или административни процедури, посочени в параграф 1.

Член 98

1. Титулярът на разрешение за търговия създава в рамките на своето предприятие научна служба, отговорна за информацията за лекарствените продукти, които той пуска на пазара.

2. Титулярът на разрешение за търговия:

— държи на разположение или изпраща на органите или организациите, отговорни за проследяване рекламите на лекарствени продукти, по една мостра от всички реклами, както и бюлетин, посочващ лицата, към които е насочена рекламата, начина на разпространение и датата на първото разпространение,

— гарантира, че рекламирането на лекарствени продукти от неговото предприятие, отговаря на изискванията на настоящия дял,

— проверява дали търговските представители за лекарствени продукти, наети от него, са били подходящо обучени и изпълняват напълно задълженията, възложени им от член 93, параграфи 2 и 3,

— осигурява информация и подпомага органите или организациите, отговорни за мониторинг на рекламирането на лекарствени продукти, когато това се изисква за изпълнение на техните отговорности,

— гарантира, че решенията, взети от органите или организациите, отговорни за мониторинга на рекламирането на лекарствени продукти, са изпълнени незабавни и изцяло.

▼M4

3. Държавите-членки не забраняват съвместните промоции на лекарствен продукт от страна на титуляра на разрешението за търговия и едно или повече дружества, посочени от него.

▼B

Член 99

Държавите-членки предприемат необходимите мерки, които да гарантират, че се прилагат разпоредбите в настоящия дял и определят в частност наказанията, които се налагат в случай, че разпоредбите от настоящия дял бъдат нарушени.

▼**M4**

Член 100

Рекламирането на хомеопатичните лекарствени продукти, посочени в член 14, параграф 1 са предмет на разпоредбите на настоящия дял, с изключение на член 87, параграф 1.

Единствено информацията, определена в члена 69, параграф 1, обаче може да се използва за реклама на тези лекарствени продукти.

▼**M10**

ДЯЛ IX

ФАРМАКОЛОГИЧНА БДИТЕЛНОСТ

ГЛАВА 1

Общи разпоредби

Член 101

1. Държавите-членки прилагат система за фармакологична бдителност, с цел изпълнение на своите задачи по фармакологична бдителност и участието си в дейностите на Съюза по фармакологична бдителност.

Системата за фармакологична бдителност се използва за събиране на информация относно рисковете от лекарствените продукти по отношение на здравето на пациентите или общественото здраве. Посочената информация се отнася по-специално до страничните ефекти при хората, възникнали при употребата на лекарствения продукт в рамките на условията на разрешението за търговия, както и при употреба извън условията на разрешението за търговия, както и до страничните ефекти, свързани с професионална експозиция.

2. Посредством системата за фармакологична бдителност, посочена в параграф 1, държавите-членки правят научна оценка на цялата информация, разглеждат вариантите за свеждането до минимум и предотвратяването на риска и предприемат при необходимост регулаторни действия относно разрешението за търговия. Те редовно извършват одит на своята система за фармакологична бдителност и докладват резултатите на Комисията не по-късно от 21 септември 2013 г. и след това на всеки две години.

3. Всяка държава-членка определя компетентен орган за осъществяването на задачите на фармакологичната бдителност.

4. Комисията може да поиска от държавите-членки да участват, под координацията от Агенцията, в международната хармонизация и стандартизация на техническите мерки по отношение на фармакологичната бдителност.

Член 102

Държавите-членки:

а) вземат всички целесъобразни мерки за насърчаване на пациентите, лекарите, фармацевтите и другите здравни специалисти да докладват предполагаеми странични ефекти на националните компетентни органи; за тази цел, по целесъобразност, могат да бъдат включени организациите, представляващи потребителите, пациентите и здравните специалисти;

▼**M10**

б) улесняват докладването от страна на пациента чрез предоставяне на алтернативни форми в допълнение към формите за докладване по електронен път;

в) вземат всички подходящи мерки, за да получат точни и проверими данни за научната оценка на докладите за предполагаемите странични ефекти;

г) гарантират, че на обществеността своевременно се предоставя важна информация за опасения, свързани с фармакологичната бдителност по отношение на употребата на даден лекарствен продукт, чрез публикуването на такава информация на интернет портала и чрез други средства за обществено осведомяване при необходимост;

д) гарантират, чрез методите на събиране на информация и, когато е необходимо, чрез последващи действия по докладите за предполагаеми странични ефекти, че се предприемат всички съответни мерки за ясно идентифициране на всеки биологичен лекарствен продукт, предписан, отпускан или продаван на тяхна територия, който е предмет на доклад за предполагаеми странични ефекти, като надлежно се отчитат наименованието на лекарствения продукт в съответствие с член 1, параграф 20, и номерът на партидата;

е) предприемат необходимите мерки, за да гарантират, че титулярят на разрешение за търговия, който не изпълнява задълженията, определени в настоящия дял, подлежи на ефективни, пропорционални и възпиращи санкции.

За целите на първа алинея, букви а) и д), държавите-членки могат да налагат специфични задължения към лекарите, фармацевтите и другите здравни специалисти.

Член 103

Всяка държава-членка може да делегира всяка задача, която ѝ е възложена по настоящия дял, на друга държава-членка, при условие че последната е дала писменото си съгласие. Всяка държава-членка може да представлява не повече от една друга държава-членка.

Делегиращата държава-членка информира писмено за делегирането Комисията, Агенцията и всички други държави-членки. Делегиращата държава-членка и Агенцията оповестяват публично съответната информация.

Член 104

1. За изпълнение на своите задачи по фармакологична бдителност титулярят на разрешение за търговия прилага система за фармакологична бдителност, еквивалентна на системата по член 101, параграф 1.

2. Посредством системата за фармакологична бдителност, посочена в параграф 1, титулярят на разрешение за търговия прави научна оценка на цялата информация, разглежда вариантите за свеждането до минимум и предотвратяването на риска и предприема необходимите целесъобразни мерки.

▼**M10**

Титулярят на разрешение за търговия извършва редовен одит на своята система за фармакологична бдителност. Той оставя бележка относно основните констатации на одита в основната документация на системата за фармакологична бдителност и на въз основа на констатациите на одита гарантира, че е изготвен и приложен целесъобразен план за корективни действия. Бележката може да бъде заличена след цялостното изпълнение на коригиращите действия.

3. Като част от системата за фармакологична бдителност, титулярят на разрешение за търговия е длъжен:

а) да има постоянно и непрекъснато на разположение лице с подходяща квалификация, отговарящо за фармакологичната бдителност;

б) да поддържа и да предоставя при поискване основната документация на системата за фармакологична бдителност;

в) да прилага система за управление на риска за всеки лекарствен продукт;

г) да осъществява мониторинг на резултата от мерките за свеждане до минимум на риска, съдържащи се в плана за управление на риска или заложени като условия за разрешението за търговия съгласно членове 21а, 22 или 22а;

д) да актуализира системата за управление на риска и да осъществява мониторинг на данните на фармакологичната бдителност, за да определи дали са налице нови рискове или рискове са се променили, както и дали са налице промени на баланса полза-риск на лекарствените продукти.

Квалифицираното лице, посочено в първа алинея, буква а), пребивава постоянно и извършва дейност в Съюза, и е отговорно за установяването и поддържането на системата за фармакологична бдителност. Титулярят на разрешение за търговия предоставя на компетентния орган и Агенцията името и данните за контакт на квалифицираното лице.

4. Независимо от разпоредбите на параграф 3, националните компетентни органи могат да изискат назначаването на лице за контакт по проблемите на фармакологичната бдителност на национално равнище, което докладва на квалифицираното лице, отговарящо за дейностите по фармакологична бдителност.

Член 104а

1. Без да се засягат параграфи 2, 3 и 4 от настоящия член, чрез дерогация от член 104, параграф 3, буква в), от титулярите на разрешения за търговия, предоставени преди 21 юли 2012 г. не се изисква да прилагат система за управление на риска за всеки лекарствен продукт.

2. Националният компетентен орган може да наложи на титуляря на разрешение за търговия задължението да прилага система за управление на риска, посочена в член 104, параграф 3, буква в), ако са налице опасения относно рисковете, засягащи баланса риск—полза на разрешен лекарствен продукт. В този контекст, националният компетентен орган задължава титуляря на разрешение за търговия да предостави и подробно описание на системата за управление на риска, която възнамерява да въведе за съответния лекарствен продукт.

▼**M10**

Налагането на такова задължение, надлежно обосновано, се съобщава в писмена форма и включва времевата рамка за предоставянето на подробното описание на системата за управление на риска.

3. Националният компетентен орган предоставя на титуляря на разрешение за търговия възможност да представи писмени бележки в отговор на налагането на задължението, в рамките на срок, определен от органа, ако титулярят на разрешение за търговия поиска това в срок от 30 дни от получаване на писменото уведомление за задължението.

4. На основата на писмените бележки, представени от титуляря на разрешение за търговия, националният компетентен орган отменя или потвърждава задължението. Когато националният компетентен орган потвърди задължението, разрешението за търговия се изменя съответно, за да включи мерките, които трябва да бъдат взети като част от системата за управление на риска, като условия за разрешението за търговия, посочени в член 21а, буква а).

Член 105

Управлението на средствата, предназначени за дейности, свързани с фармакологичната бдителност, управлението на комуникационни мрежи и надзора на пазара е под постоянния контрол на националните компетентни органи, за да се гарантира тяхната независимост при изпълнението на дейностите по фармакологична бдителност.

Първата алинея не изключва възможността националните компетентни органи да събират такси от титулярите на разрешения за търговия, за извършването на споменатите дейности от националните компетентни органи, при условие че тяхната независимост при изпълнението на тези дейности по фармакологична бдителност е строго гарантирана.

ГЛАВА 2

Прозрачност и комуникация

Член 106

Всяка държава-членка създава и поддържа национален интернет портал за лекарствата, който е свързан с европейския интернет портал за лекарствата, създаден в съответствие с член 26 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Посредством националните интернет портали за лекарствата държавите-членки оповестяват най-малко следното:

а) обществени доклади за оценка, заедно с обобщение;

б) обобщения на характеристиките на продуктите и листовки с упътвания;

в) обобщения на плановете за управление на риска за лекарствени продукти, разрешени в съответствие с настоящата директива;

г) списък на лекарствените продукти, посочен в член 23 от Регламент (ЕО) № 726/2004;

д) информация относно различните начини на докладване на предполагаеми странични ефекти, свързани с лекарствените продукти, от страна на здравни специалисти и пациенти към националните компетентни органи, включително структурираните формуляри в интернет, посочени в член 25 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

▼**M10**

Член 106а

1. Веднага щом титулярят на разрешение за търговия възнамерява да направи публично съобщение във връзка с информация за опасения, свързани с фармакологичната бдителност относно употребата на лекарствен продукт, и при всички случаи едновременно със или преди да бъде направено публичното съобщение, той е длъжен да информира националните компетентни органи, Агенцията и Комисията.

Титулярят на разрешение за търговия гарантира, че информацията за обществеността се представя обективно и не е подвеждаща.

2. Освен ако опазването на общественото здраве не изисква да се направят неотложни публични съобщения, държавите-членки, Агенцията и Комисията се информират помежду си не по-малко от 24 часа преди публичното съобщение, свързано с информацията за опасения, свързани с фармакологичната бдителност.

3. За активните вещества, съдържащи се в лекарствени продукти, разрешени в повече от една държава-членка, Агенцията е отговорна за координацията между националните компетентни органи на съобщенията, свързани с безопасността, и предоставя графици за сроковете, в които информацията да бъде оповестена публично.

Под координацията на Агенцията държавите-членки полагат всички усилия в рамките на разумното да се споразумеят относно общо известие относно безопасността на съответния лекарствен продукт и графици за неговото разпространение. По искане на Агенцията Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност предоставя становище относно споменатите съобщения, свързани с безопасността.

4. Когато Агенцията или националните компетентни органи оповестяват публично информацията, посочена в параграфи 2 и 3, всяка информация от лично естество или представляваща търговска тайна, се заличава, освен ако публичното ѝ огласяване е необходимо за опазването на общественото здраве.

ГЛАВА 3

Регистриране, докладване и оценка на данните от фармакологичната бдителност

Раздел 1

Регистриране и докладване на предполагаеми странични ефекти

Член 107

1. Титулярите на разрешения за търговия регистрират всички предполагаеми странични ефекти в Съюза или в трети страни, доведени до тяхното знание, независимо дали са докладвани спонтанно от пациенти или здравни специалисти или са настъпили в контекста на проучване след получаване на разрешение.

Титулярите на разрешения за търговия гарантират, че тези доклади са достъпни в единна точка в рамките на Съюза.

Чрез дерогация от първа алинея предполагаемите странични ефекти, настъпили в контекста на клинично изпитване, се регистрират и докладват в съответствие с Директива 2001/20/ЕО.

▼M10

2. Титулярите на разрешения за търговия не отказват да вземат предвид доклади за предполагаеми странични ефекти, получени по електронен път или по какъвто и да е било друг подходящ начин от пациенти и здравни специалисти.

3. Титулярите на разрешения за търговия подават по електронен път в базата данни и мрежата за обработка на данни, посочени в член 24 от Регламент (ЕО) № 726/2004 (наричани по-долу „базата данни Eudravigilance“), информация за всички опасни предполагаеми странични ефекти, настъпили в Съюза или в трети страни, в срок от 15 дни след деня, в който съответният титуляр на разрешение за търговия е узнал за събитието.

Титулярите на разрешения за търговия подават по електронен път в базата данни Eudravigilance информация за всички предполагаеми странични ефекти, които не са опасни, настъпили в Съюза или в трети страни, в срок от 90 дни след деня, в който съответният титуляр на разрешение за търговия е узнал за събитието.

За лекарствените продукти, които съдържат активните вещества, посочени в списъка с публикации, предмет на мониторинг от страна на Агенцията съгласно член 27 от Регламент (ЕО) № 726/2004, титулярите на разрешения за търговия не са длъжни да докладват в базата данни Eudravigilance предполагаемите странични ефекти, регистрирани в изброената медицинска литература, но те проследяват цялата друга медицинска литература и докладват всеки предполагаем страничен ефект.

4. Титулярите на разрешения за търговия установят процедури с цел получаване на точни и проверими данни за научната оценка на докладите за предполагаемите странични ефекти. Те също така трябва да събират последващата информация относно тези доклади и да внасят актуализираната информация в базата данни Eudravigilance.

5. Титулярите на разрешения за търговия си сътрудничат с Агенцията и държавите-членки при откриването на дублирани случаи на доклади за предполагаеми странични ефекти.

Член 107а

1. Всяка държава-членка регистрира всички предполагаеми странични ефекти, настъпили на нейна територия, които са доведени до нейното знание от здравни специалисти и пациенти. Държавите-членки включват пациентите и здравните специалисти, по целесъобразност, в последващите действия във връзка с всички получени от тях доклади с оглед изпълнение на член 102, букви в) и д).

Държавите-членки гарантират, че докладите за тези ефекти могат да се подават посредством националните интернет портали за лекарствата или по други начини.

2. В случаите на доклади, получени от титуляр на разрешение за търговия, държавите-членки, на чиято територия се е появил предполагаемият страничен ефект, могат да включат титуляря на разрешение за търговия в последващите действия във връзка с докладите.

3. Държавите-членки си сътрудничат с Агенцията и с титулярите на разрешения за търговия при откриването на дублирани случаи на доклади за предполагаеми странични ефекти.

4. В срок от 15 дни след получаването на докладите относно опасни предполагаеми странични ефекти, посочени в параграф 1, държавите-членки подават докладите по електронен път в базата данни Eudravigilance.

▼**M10**

В срок от 90 дни след получаването на докладите, посочени в параграф 1, държавите-членки подават докладите относно предполагаеми странични ефекти, които не са опасни, по електронен път в базата данни Eudravigilance.

Титулярите на разрешения за търговия имат достъп до тези доклади посредством базата данни Eudravigilance.

5. Държавите-членки гарантират, че докладите за предполагаеми странични ефекти, възникнали в резултат на грешки на лекарствената терапия, които са доведени до тяхно знание, се предоставят на разположение на базата данни Eudravigilance и на всички органи, структури, организации и/или институции, отговорни за безопасността на пациентите в рамките на съответната държава-членка. Държавите-членки гарантират също, че органите, отговорни за лекарствените продукти в рамките на съответната държава-членка, са информирани за всеки предполагаем страничен ефект, доведен до знанието на всеки друг орган в рамките на същата държава-членка. Тези доклади се идентифицират надлежно чрез формулярите, посочени в член 25 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

6. Отделните държави-членки не налагат на титулярите на разрешения за търговия никакви допълнителни задължения за докладването на предполагаеми странични ефекти, освен ако това не е оправдано поради причини, свързани с дейностите по фармакологичната бдителност.

Раздел 2

Периодични актуализирани доклади за безопасност

Член 107б

1. Титулярите на разрешения за търговия са длъжни да подават в Агенцията периодични актуализирани доклади за безопасност, съдържащи:

а) обобщения на данни, имащи отношение към ползите и рисковете на лекарствения продукт, включително резултатите от всички проучвания с отчитане на тяхното потенциалното въздействие върху разрешението за търговия;

б) научна оценка на баланса риск—полза на лекарствения продукт;

в) всички данни за обема на продажбите на лекарствения продукт и всякакви данни, които са на разположение на титуляря на разрешение за търговия, относно обема на предписанията, включително приблизително изчисление на броя на населението, изложено на въздействието на лекарствения продукт.

Оценката, посочена в буква б), се основава на всички налични данни, включително данни от клинични изпитания по неразрешени показания и популации.

Периодичните актуализирани доклади за безопасност се подават по електронен път.

2. Агенцията предоставя докладите, посочени в параграф 1, на разположение на националните компетентни органи, членовете на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба и координационната група, посредством регистъра, посочен в член 25а от Регламент (ЕО) № 726/2004.

▼**M10**

3. Чрез дерогация от параграф 1 от настоящия член, титулярите на разрешения за търговия на лекарствени продукти, посочени в член 10, параграф 1, или член 10а, и титулярите на регистрации за лекарствени продукти, посочени в членове 14 и 16а, подават периодични актуализирани доклади за безопасност за тези лекарствени продукти в следните случаи:

а) когато това задължение е заложено като условие в разрешението за търговия в съответствие с членове 21а или 22; или

б) когато това се изисква от компетентен орган въз основа на опасения, свързани с данни за фармакологичната бдителност, или поради недостиг на периодични актуализирани доклади за безопасност във връзка с активно вещество, след като е било предоставено разрешение за търговия Докладите за оценка на изискваните периодични актуализирани доклади за безопасност се предават на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, който решава дали съществува необходимост от единен доклад за оценка за всички разрешения за търговия за лекарствени продукти, съдържащи едно и също активно вещество, и съответно уведомява координационната група или Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба с цел прилагане на процедурите, посочени в член 107в, параграф 4, и член 107д.

Член 107в

1. Честотата на подаване на периодичните актуализирани доклади за безопасност се определя в разрешението за търговия.

Датите на подаване съгласно определената честота се изчисляват от датата на разрешаването.

2. Титулярите на разрешения за търговия, предоставени преди 21 юли 2012 г. и за които честотата или датите на подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност не са заложени като условие на разрешението за търговия, подава периодични актуализирани доклади за безопасност в съответствие с втората алинея от настоящия параграф, докато друга честота или дати на подаване на докладите не бъдат заложени в разрешението за търговия или определени в съответствие с параграфи 4, 5, или 6.

Периодични актуализирани доклади за безопасност се подават на компетентните органи незабавно при поискване или в съответствие със следното:

а) когато лекарственият продукт все още не е пуснат на пазара, най-малко на всеки шест месеца след разрешаването и до пускането на пазара;

б) когато лекарственият продукт е пуснат на пазара, най-малко на всеки шест месеца през първите две години след първоначалното пускане на пазара и веднъж в годината през следващите две години, а след това на интервал от три години.

3. Параграф 2 се прилага също така за лекарствените продукти, които са разрешени само в една държава-членка и за които не се прилага параграф 4.

4. Когато лекарствените продукти, предмет на различни разрешения за търговия, съдържат същото активно вещество или същата комбинация от активни вещества, честотата или датите на подаване на периодичните актуализирани доклади за безопасност, произтичащи от прилагането на параграфи 1 и 2, могат да бъдат изменени и хармонизирани, за да позволят извършването на единна оценка в контекста на процедура на поделяне на работата във връзка с периодичния актуализиран доклад за безопасност и да се определи референтна дата на Съюза, от която се изчисляват датите на подаване.

▼**M10**

Хармонизираната честота на подаването на докладите и референтна дата на Съюза могат да бъдат определени след консултация с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност от един от следните:

а) Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, когато поне едно от разрешенията за търговия за лекарствени продукти, съдържащи съответното активно вещество, е предоставено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в дял II, глава 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004;

б) координационната група, в случаи, различни от посочените в буква а).

Хармонизираната честота за подаване на докладите, определена съгласно първа и втора алинея, се оповестява публично от Агенцията. Титулярите на разрешения за търговия съответно представят заявление за изменение на разрешението за търговия.

5. За целите на параграф 4 референтната дата на Съюза за лекарствени продукти, съдържащи същото активно вещество или същата комбинация от активни вещества, е една от следните:

а) датата на първото разрешение за търговия в Съюза на лекарствения продукт, съдържащ съответното активно вещество или съответната комбинация от активни вещества;

б) ако датата, посочена в буква а), не може да бъде установена, най-ранната от известните дати на разрешенията за търговия на лекарствен продукт, съдържащ съответното активно вещество или съответната комбинация от активни вещества.

6. Допуска се титулярите на разрешения за търговия да подават искания до Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба или, в зависимост от случая, до координационната група за определяне на референтна дата на Съюза или за промяна на честотата на подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност на едно от следните основания:

а) причини, свързани с общественото здраве;

б) за да се избегне дублиране на оценка;

в) за да се постигне международна хармонизация.

Тези искания се подават в писмена форма и са надлежно обосновани. Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба или координационната група, след провеждане на консултация с Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, одобрява или отхвърля тези искания. Всяка промяна на датите или честотата на подаване на периодичните актуализирани доклади за безопасност се оповестява публично от Агенцията. Титулярите на разрешения за търговия съответно представят заявление за изменения на разрешението за търговия.

7. Агенцията публикува списък на референтните дати на Съюза и честотата на подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност посредством европейския интернет портал за лекарствени продукти.

Всяка промяна на датите на подаване и на честотата на периодичните актуализирани доклади за безопасност, определени в разрешенията за търговия в резултат на прилагането на параграфи 4, 5, и 6, поражда действие шест месеца след датата на публикуването ѝ.

▼**M10**

Член 107г

Националните компетентни органи оценяват периодичните актуализирани доклади за безопасност, за да определят дали са налице нови или рисковете са се променили, както и дали са налице промени на баланса риск—полза на лекарствените продукти.

Член 107д

1. Единна оценка на периодичните актуализирани доклади за безопасност се извършва за лекарствени продукти, разрешени в повече от една държава-членка, и в случаите на член 107в, параграфи 4—6 — за всички лекарствени продукти, които съдържат същото активно вещество или същата комбинация от активни вещества, и за които е установена референтна дата на Съюза и честота на периодичните актуализирани доклади за безопасност.

Единната оценка се извършва от:

а) държава-членка, определена от координационната група, когато нито едно от съответните разрешения за търговия не е предоставено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в дял II, глава 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004; или

б) докладчик, определен от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, когато поне едно от съответните разрешения за търговия е предоставено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в дял II, глава 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004;

При избора на държава-членка в съответствие с втора алинея, буква а) координационната група взема предвид дали някоя държава-членка е референтна държава-членка в съответствие с член 28, параграф 1.

2. Държавата-членка или съответно докладчикът изготвя доклад за оценка в срок от 60 дни от получаването на периодичния актуализиран доклад за безопасност и го изпраща на Агенцията и на съответните държави-членки. Агенцията изпраща доклада на титуляря на разрешение за търговия.

Държавите-членки и титулярят на разрешение за търговия могат да представят коментари в Агенцията и до докладчика или държавата-членка в срок от 30 дни от получаването на доклада за оценка.

3. В срок от 15 дни от получаване на коментарите, посочени в параграф 2, докладчикът или държавата-членка актуализира доклада за оценка, като взема предвид всички представени коментари, и ги препраща на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност приема на следващото си заседание доклада за оценка със или без допълнителни изменения и издава препоръка. В препоръката се посочват различаващите се позиции и основанията за тях. Агенцията включва приетия доклад за оценка и препоръката в регистър, създаден съгласно член 25а от Регламент (ЕО) № 726/2004, и ги препраща на титуляря на разрешението за търговия.

Член 107е

След оценката на периодичните актуализирани доклади за безопасност националните компетентни органи преценяват дали е необходимо действие относно разрешението за търговия на съответния лекарствен продукт.

▼**M10**

Те запазват, изменят, спират или отменят разрешението за търговия по целесъобразност.

Член 107ж

1. В случай на единна оценка на периодични актуализирани доклади за безопасност, която препоръчва каквото и да е действие относно повече от едно разрешение за търговия в съответствие с член 107д, параграф 1, в които не включва разрешение за търговия, предоставено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в дял II, глава 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004, в срок от 30 дни от получаването на доклада на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност координационната група разглежда доклада и постига позиция относно запазването, изменението, спирането или отмяната на съответните разрешения за търговия, включително график за изпълнение на позицията, по която е постигнато съгласие.

2. Ако в рамките на координационната група представените държави-членки постигнат съгласие с консенсус относно действията, които трябва да се предприемат, председателят регистрира съгласието и го изпраща на титуляря на разрешение за търговия и на държавите-членки. Държавите-членки предприемат необходите мерки за запазване, изменение, спиране или отмяна на съответните разрешения за търговия в съответствие с графика за изпълнение, предвиден в споразумението.

В случай на изменение титулярят на разрешение за търговия подава до националните компетентни органи подходящо заявление за изменение, включващо актуализирано обобщение на характеристиките на продукта и актуализирана листовка с упътване, в рамките на определения график за изпълнение.

Ако не може да бъде постигнато споразумение с консенсус, позицията на мнозинството от държавите-членки, представени в рамките на координационната група се предава на Комисията, която прилага процедурата, предвидена в членове 33 и 34.

Когато споразумението, постигнато от държавите-членки, представени в рамките на координационната група, или позицията на мнозинството от държавите-членки се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, координационната група прилага към споразумението или позицията на мнозинството подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

3. В случай на единна оценка на периодични актуализирани доклади за безопасност, която препоръчва каквото и да е действие относно повече от едно разрешение за търговия в съответствие с член 107д, параграф 1, в които се включва поне едно разрешение за търговия, предоставено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в дял II, глава 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004, в срок от 30 дни от получаването на доклада на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба разглежда доклада и приема становище относно запазването, изменението, спирането или отмяната на съответните разрешения за търговия, включително график за изпълнение на становището.

Когато това становище на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба прилага към своето становище подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

▼**M10**

4. На основата на становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, посочено в параграф 3, Комисията:

а) приема решение, чиито адресати са държавите-членки, относно подлежащите на вземане мерки по отношение на разрешенията за търговия, предоставени от държавите-членки и засегнати от процедурата, предвидена в настоящия раздел; както и

б) когато в становището се заявява, че е необходимо регулаторно действие относно разрешението за търговия, приема решение за изменение, спиране или отмяна на разрешенията за търговия, предоставени в съответствие със централизираната процедура, предвидена Регламент (ЕО) № 726/2004 и засегнати от процедурата, предвидена в настоящия раздел.

За приемането на решението, посочено в първа алинея, буква а) от настоящия параграф, и за прилагането му от държавите-членки, се прилагат членове 33 и 34 от настоящата директива.

За решението, посочено в първа алинея, буква б) от настоящия параграф, се прилага член 10 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Когато Комисията приеме такова решение, тя може да приеме и решение, чиито адресати са държавите-членки съгласно член 127а от настоящата директива.

Раздел 3

Приемане на сигнали

Член 107з

1. По отношение на лекарствените продукти, разрешени в съответствие с настоящата директива, националните компетентни органи в сътрудничество с Агенцията вземат следните мерки:

а) извършват наблюдение на резултата от мерките за свеждане до минимум на риска, съдържащи се в плановете за управление на риска, или от условията, посочени в членове 21а, 22 или 22а;

б) оценяват актуализациите на системата за управление на риска;

в) извършват наблюдение на данните в базата данни Eudravigilance, за да определят дали са налице нови или рискове са се променили, както и дали тези рискове оказват въздействие върху баланса риск—полза.

2. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност извършва първоначалния анализ и определя реда на приоритет на сигналите за нови или променени рискове или промени на баланса риск—полза. Когато той счита, че може да са необходими последващи действия, оценката на тези сигнали и одобрението на всяко последващо действие по отношение на разрешение за търговия се извършват по график, съответстващ на обхвата и сериозността на въпроса.

3. Агенцията и националните компетентни органи, както и титулярят на разрешение за търговия се информират в случай, че са установени нови или променени рискове, или промени на баланса риск—полза.

Държавите-членки гарантират, че титулярите на разрешения за търговия информират Агенцията и националните компетентни органи, в случай че са установени нови или променени рискове или промени на баланса риск—полза.

▼M10

Раздел 4

Спешна процедура на равнището на Съюза

Член 107и

▼M12

1. Дадена държава членка или Комисията, в зависимост от случая, започва въз основа на опасения, произтичащи от оценката на данни, свързани с дейности по фармакологична бдителност, процедурата, предвидена в настоящия раздел, като информира другите държави членки, Агенцията и Комисията, когато:

а) разглежда възможността за спиране или отмяна на разрешение за търговия;

б) разглежда възможността за забрана на доставките на лекарствен продукт;

в) разглежда възможността за отказ на подновяването на разрешение за търговия; или

г) е информирана от титуляря на разрешение за търговия, че на основата на опасения по отношение на безопасността, той е преустановил пускането на пазара на лекарствен продукт или е предприел действия за отмяна на разрешение за търговия, или възнамерява да предприеме такова действие, или не е поискал подновяване на разрешение за търговия.

1а. Дадена държава членка или Комисията, в зависимост от случая, информира другите държави членки, Агенцията и Комисията въз основа на опасения, произтичащи от оценката на данни, свързани с дейности по фармакологична бдителност, когато счита, че е необходимо въвеждането на ново противопоказание, намаление на препоръчваната доза или ограничение на показанията на лекарствен продукт. В информацията се описват предлаганото действие и причините за него.

Когато счита, че е необходимо спешно действие, дадена държава членка или Комисията, в зависимост от случая, започва предвидената в настоящия раздел процедура във всеки от случаите, посочени в настоящия параграф.

Когато не е започната предвидената в настоящия раздел процедура, за лекарствени продукти, разрешени в съответствие с процедурите по дял III, глава 4, случаят се отнася до координационната група.

Член 31 се прилага в случаите, когато са засегнати интересите на Съюза.

1б. Когато е започната предвидената в настоящия раздел процедура, Агенцията проверява дали опасенията във връзка с безопасността са свързани с лекарствени продукти, различни от лекарствения продукт, за който се отнася информацията, или са общи за всички продукти, спадащи към същата група или терапевтичен клас.

В случай че въпросният лекарствен продукт е разрешен в повече от една държава членка, Агенцията без излишно забавяне информира започналия процедурата за резултатите от тази проверка и се прилагат процедурите, предвидени в членове 107й и 107к. В противен случай опасенията във връзка с безопасността се разглеждат от съответната държава членка. Агенцията или държавата членка, в зависимост от случая, информира титулярите на разрешения за търговия за започването на процедурата.

▼**M10**

2. Без да се засягат разпоредбите на ►**M12** параграфи 1 и 1а от настоящия член ◄, и членове 107й и 107к, дадена държава-членка може, когато е необходимо спешно действие за опазване на общественото здраве, да спре действието на разрешението за търговия и да забрани употребата на съответния лекарствен продукт на своята територия до приемането на окончателното решение. Тя информира Комисията, Агенцията и другите държави-членки за причините за своето действие не по-късно от следващия работен ден.

3. Комисията може на всеки етап от процедурата, посочена в членове от 107й до 107к, да поиска държавите-членка, в които лекарственият продукт е разрешен, незабавно да предприемат временни мерки.

Когато обхватът на процедурата, определена ►**M12** в съответствие с параграфи 1 и 1а ◄, включва лекарствени продукти, разрешени в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004, Комисията може на всеки етап от процедурата, започната в съответствие с настоящия раздел, да предприеме незабавно временни мерки във връзка с въпросните разрешения за пускане на пазара.

4. Информацията, посочена в настоящия член, може да се отнася до отделни лекарствени продукти или до асортимент от лекарствени продукти или до терапевтичен клас.

Ако Агенцията установи, че опасенията във връзка с безопасността са свързани с повече лекарствени продукти, отколкото тези, които са обхванати от информацията, или че е общ за всички лекарствени продукти, спадащи към същия асортимент или терапевтичен клас, тя разширява съответно обхвата на процедурата.

Когато обхватът на процедурата, започната по настоящия член, засяга асортимент от лекарствени продукти или терапевтичен клас, лекарствените продукти, разрешени в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004, спадащи към споменатия асортимент или терапевтичен клас, също се включват в процедурата.

5. Към момента на информацията, посочена ►**M12** в параграфи 1 и 1а ◄, държавата-членка предоставя на разположение на Агенцията цялата имаща отношение научна информация, с която разполага, и всяка оценка, направена от държавата-членка.

Член 107й

1. След получаването на информацията, посочена ►**M12** в член 107и, параграфи 1 и 1а ◄, Агенцията публично обявява започването на процедурата посредством европейския интернет портал за лекарства. Успоредно с това държавите-членки могат публично да обявят тази информация на националните си интернет портали за лекарства.

В обявлението се посочва въпросът, внесен за разглеждане от Агенцията в съответствие с член 107й, лекарствените продукти и, когато е приложимо, активните вещества, за които той се отнася. То съдържа информация относно правото на титулярите на разрешения за търговия, здравните специалисти и обществеността да подават в Агенцията информация, която има отношение към процедурата, и се посочва по какъв начин да бъде подавана такава информация.

2. Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност прави оценка на внесения за разглеждане въпрос в Агенцията в съответствие с член 107и. Докладчикът работи в тясно сътрудничество с докладчика, посочен от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, и референтната държава-членка за въпросните лекарствени продукти.

▼**M10**

За целите на тази оценка титулярят на разрешение за търговия може да представи писмени коментари.

Когато спешният характер на въпроса изисква това, Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност може да проведе публични изслушвания, когато счита, че това е целесъобразно и надлежно обосновано, по-специално по отношение на обхвата и сериозността на опасенията във връзка с безопасността. Изслушванията се провеждат в съответствие с условията, посочени от Агенцията, и се обявяват посредством европейския интернет портал за лекарствата. В обявлението се определят условията за участие.

При публичното изслушване се отчита надлежно терапевтичният ефект на лекарствения продукт.

Агенцията, след консултация със съответните страни, изготвя процедурните правила относно организирането и провеждането на публичните изслушвания в съответствие с член 78 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Когато титуляр на разрешение за търговия или друго лице, което възнамерява да представи информация, разполага с поверителна информация, която има отношение към разглеждания в процедурата въпрос, те може да поискат разрешение да представят тези данни на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, като бъдат изслушани на закрито заседание.

3. В срок от 60 дни от представянето на информацията Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност прави препоръка, като посочва мотивите, на които тя се основава, надлежно отчитайки терапевтичния ефект на лекарствения продукт. В препоръката се посочват различаващите се позиции и основанията за тях. В случай на спешност и по предложение на своя председател Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност може да вземе решение да съкрати срока. Препоръката включва което и да е или съчетание от следните заключения:

а) допълнителни оценки или действия на равнището на Съюза не са необходими;

б) титулярят на разрешение за търговия следва да извърши допълнителна оценка на данните заедно с последващи действия по резултатите от нея;

в) титулярят на разрешение за търговия следва да спонсорира проучване за безопасност след получаване на разрешение заедно с последваща оценка на резултатите от това проучване;

г) държавите-членки или титулярят на разрешение за търговия следва да прилагат мерки за свеждането до минимум на риска;

д) действието на разрешението за търговия следва да бъде спряно, разрешението да бъде отменено или да не бъде подновено;

е) разрешението за търговия следва да бъде изменено.

За целите на първа алинея, буква г) в препоръката се определят препоръчителните мерки за свеждане до минимум на риска и всякакви условия или ограничения, на които следва да бъде предмет разрешението за търговия.

Когато в случаите, посочени в първа алинея, буква е), е препоръчана промяна или добавяне на информация в обобщението на характеристиките на продукта или в етикета, или листовката с упътване, в препоръката се предлага формулировката на променената или добавена информация и мястото ѝ в обобщението на характеристиките на продукта, етикета или листовката с упътване.

▼**M10**

Член 107к

1. Когато обхватът на процедурата, определена в съответствие с член 107и, параграф 4, не включва разрешение за търговия, предоставено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в Регламент (ЕО) № 726/2004, в срок от 30 дни от получаването на препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност координационната група разглежда препоръката и постига позиция относно запазването, изменението, спирането, отмяната или отказа за подновяване на съответните разрешения за търговия, включително график за изпълнение на позицията, по която е постигнато съгласие. Когато е необходимо спешно приемане на позицията, координационната група може, по предложение на своя председател, да вземе решение за съкращаване на срока.

2. Ако в рамките на координационната група представените държави-членки постигнат съгласие с консенсус относно действията, които трябва да се предприемат, председателят регистрира съгласието и го изпраща на титуляря на разрешение за търговия и на държавите-членки. Държавите-членки предприемат необходите мерки за запазване, изменение, спиране, отмяна или отказ за подновяване на съответното разрешение за търговия в съответствие с графика за изпълнение, предвиден в споразумението.

В случай на постигнато съгласие за изменение титулярят на разрешение за търговия подава до националните компетентни органи подходящо заявление за изменение, включващо актуализирано обобщение на характеристиките на продукта и актуализирана листовка с упътване, в рамките на определения график за изпълнение.

Ако не може да бъде постигнато споразумение с консенсус, позицията на мнозинството от държавите-членки, представени в рамките на координационната група се предава на Комисията, която прилага процедурата, установена в членове 33 и 34. Чрез дерогация от член 34, параграф 1 обаче се прилага процедурата, посочена в член 121, параграф 2.

Когато споразумението, постигнато от държавите-членки, представени в рамките на координационната група, или позицията на мнозинството от държавите-членки, представени в рамките на координационната група се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, координационната група прилага към споразумението или позицията на мнозинството подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

3. Когато обхватът на процедурата, определена в съответствие с член 107и, параграф 4, включва поне едно разрешение за търговия, предоставено в съответствие с централизираната процедура, предвидена в дял II, глава 1 от Регламент (ЕО) № 726/2004, в срок от 30 дни от получаването на препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба разглежда препоръката и приема становище относно запазването, изменението, спирането, отмяната или отказа за подновяване на съответните разрешения за търговия. Когато е необходимо спешно приемане на становището, по предложение на своя председател Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба може, да вземе решение срокът да бъде по-кратък.

Когато становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба прилага към своето становище подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

▼**M10**

4. На основата на становището на Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба, посочено в параграф 3, Комисията:

а) приема решение, чиито адресати са държавите-членки, относно подлежащите на вземане мерки по отношение на разрешенията за търговия, които са предоставени от държавите-членки и които са предмет на процедурата, предвидена в настоящия раздел; както и

б) когато становището е, че е необходимо регулаторно действие, приема решение за изменение, спиране, отмяна или отказ за подновяване на разрешенията за търговия, предоставени в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004 и засегнати от процедурата, предвидена в настоящия раздел.

За приемането на решението, посочено в първа алинея, буква а) от настоящия параграф, и за прилагането му от държавите-членки, се прилагат членове 33 и 34 от настоящата директива. Чрез дерогация от член 34, параграф 1 от настоящата директива обаче се прилага процедурата, посочена в член 121, параграф 2 от нея.

За решението, посочено в първа алинея, буква б) от настоящия параграф, се прилага член 10 от Регламент (ЕО) № 726/2004. Чрез дерогация от член 10, параграф 2 от посочения регламент обаче се прилага процедурата, посочена в член 87, параграф 2 от него. Когато Комисията приеме такова решение, тя може да приеме и решение, чиито адресати са държавите-членки съгласно член 127а от настоящата директива.

Раздел 5

Публикуване на оценки

Член 107л

Агенцията публикува окончателните заключения от оценката, препоръките, становищата и решенията, посочени в членове 107б—107к, посредством европейския интернет портал за лекарствата.

ГЛАВА 4

Контрол на проучванията за безопасност след получаване на разрешение

Член 107м

1. Настоящата глава се прилага за неинтервенционни проучвания за безопасност след получаване на разрешение, започнати, управлявани или финансирани от титуляря на разрешение за търговия по негово желание или по задължение, наложено в съответствие с член 21а или член 22а, които включват събирането на данни за безопасност от пациенти или здравни специалисти.

2. Настоящата глава не засяга националните изисквания и изискванията на Съюза за гарантиране на благосъстоянието и правата на участниците в неинтервенционни проучвания за безопасност след получаване на разрешение.

3. Проучванията не се провеждат в случаите, когато провеждането на проучване насърчава употребата на даден лекарствен продукт.

4. Заплащането на здравните специалисти за участие в неинтервенционни проучвания за безопасност след получаване на разрешение се ограничава до компенсация за изразходваните време и средства.

▼**M10**

5. Националният компетентен орган може да изиска от титуляря на разрешение за търговия да представи протокола и докладите за напредъка на компетентните органи на държавите-членки, в които се провежда проучването.

6. Титулярят на разрешение за търговия изпраща окончателния доклад на компетентните органи на държавите-членки, в които е проведено изследването, в срок от 12 месеца от приключването на събиране на данни.

7. По време на провеждането на проучването титулярят на разрешение за търговия осъществява мониторинг на получаваните данни и разглежда последиците от тях за баланса риск—полза на съответния лекарствен продукт.

Всяка нова информация, която би могла да повлияе на оценката на баланса риск—полза на лекарствения продукт, следва да бъде доведена до знанието на компетентните органи на държавата-членка, в която лекарственият продукт е разрешен в съответствие с член 23.

Задължението, установено във втора алинея, не засяга информацията относно резултатите от проучванията, които титулярят на разрешение за търговия предоставя на разположение посредством периодичните актуализирани доклади за безопасност, предвидени в член 107б.

8. Членове от 107н до 107р се прилагат изключително по отношение на проучванията, посочени в параграф 1, които се извършват по силата на задължението, наложено в съответствие с член 21а или член 22а.

Член 107н

1. Преди провеждането на проучване титулярят на разрешение за търговия е длъжен да представи проект на протокол на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, с изключение на проучванията, които подлежат на провеждане само в една държава-членка, когато се изисква проучване в съответствие с член 22а. За такива проучвания титулярят на разрешение за търговия представя проект на протокол на националния компетентен орган на държавата-членка, в която се провежда проучването.

2. В срок от 60 дни от представянето на проекта на протокол националният компетентен орган или съответно Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност издава:

а) писмо, одобряващо проекта на протокол;

б) подробно мотивирано писмо за възражение, което излага в подробности основанията за възражението, при всеки от следните случаи:

   i) счетено е, че провеждането на проучването насърчава употребата на даден лекарствен продукт;

   ii) счетено е, че моделът на проучването не отговаря на неговите цели; или

в) писмо, с което титулярят на разрешение за търговия се уведомява, че проучването представлява клинично изпитване, попадащо в приложното поле на Директива 2001/20/ЕО.

3. Проучването може да започне единствено когато е издадено писмено одобрение от националния компетентен орган или съответно от Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност.

▼**M10**

Когато е издадено писмо за одобрение, посочено в параграф 2, буква а), титулярят на разрешение за търговия изпраща протокола на компетентните органи на държавите-членки, в които ще се провежда проучването, и може след това да започне проучването в съответствие с одобрения протокол.

Член 107о

След започването на проучване, всички съществени изменения в протокола се представят, преди да бъдат приложени, на националния компетентен орган или, в зависимост от случая, на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност. Националният компетентен орган или, в зависимост от случая, Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност оценява измененията и информира титуляря на разрешение за търговия за своето одобрение или възражение. Титулярят на разрешение за търговия информира, когато това е целесъобразно, държавите-членки, в които се провежда проучването.

Член 107п

1. При завършването на проучването окончателните доклади от него се предоставят на националния компетентен орган или на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност в срок от 12 месеца след приключването на събирането на данни, освен ако националният компетентен орган или, в зависимост от случая, Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност писмено е отменил това изискване.

2. Титулярят на разрешение за търговия преценява дали резултатите от проучването имат въздействие върху разрешението за търговия и при необходимост подава в националния компетентен орган заявление за изменение на разрешението за търговия.

3. Заедно с окончателния доклад от проучването титулярят на разрешение за търговия предоставя по електронен път резюме на резултатите от проучването на националния компетентен орган или на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност.

Член 107р

1. Въз основа на резултатите от проучването и след консултация с титуляря на разрешение за търговия Комитетът за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност може да направи препоръки относно разрешението за търговия, като посочи мотивите, на които се основават. В препоръките се упоменават различаващите се позиции и основанията за тях.

2. Когато препоръките за изменение, спиране или отмяна на разрешението за търговия са направени за лекарствен продукт, разрешен от държавите-членки съгласно настоящата директива, държавите-членки, представени в рамките на координационната група, постигат съгласие по позиция по въпроса, като вземат предвид препоръката, посочена в параграф 1, и като включват график за изпълнение на позицията, по която е постигнато съгласие.

Ако в рамките на координационната група представените държави-членки постигнат споразумение с консенсус относно действията, които трябва да се предприемат, председателят регистрира съгласието и го изпраща на титуляря на разрешение за търговия и на държавите-членки. Държавите-членки предприемат необходите мерки за изменение, спиране или отмяна на съответните разрешения за пускане на пазара в съответствие с графика за изпълнение, предвиден в споразумението.

▼M10

В случай на постигнато съгласие за изменение титулярят на разрешение за търговия подава до националните компетентни органи съответно заявление за изменение, включващо актуализирано обобщение на характеристиките на продукта и актуализирана листовка с упътване, в рамките на определения график за изпълнение.

Споразумението се публикува на европейския интернет портал за лекарствата, създаден в съответствие с член 26 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Ако не може да бъде постигнато споразумение с консенсус, позицията на мнозинството от държавите-членки, представени в рамките на координационната група, се предава на Комисията, която прилага процедурата, предвидена в членове 33 и 34.

Когато споразумението, постигнато от държавите-членки, представени в рамките на координационната група, или позицията на мнозинството от държавите-членки се различава от препоръката на Комитета за оценка на риска в областта на фармакологичната бдителност, координационната група прилага към споразумението или позицията на мнозинството подробно обяснение на научните основания за различията, заедно с препоръката.

ГЛАВА 5

Изпълнение, делегиране и насоки

Член 108

С цел хармонизиране на провеждането на дейностите в областта на фармакологичната бдителност, предвидени в настоящата директива, Комисията приема мерки за изпълнение в следните области, за които са предвидени дейности по фармакологична бдителност в член 8, параграф 3 и в членове 101, 104, 104а, 107, 107а, 107б, 107з, 107н и 107п:

а) съдържанието на основната документация на системата за фармакологична бдителност и нейното поддържане от титуляря на разрешение за търговия;

б) минималните изисквания за системата за качество на изпълнението на дейностите в областта на фармакологичната бдителност от националните компетентни органи и от титуляря на разрешение за търговия;

в) употребата на международно приета терминология, формати и стандарти за осъществяването на дейностите по фармакологична бдителност;

г) минималните изисквания за мониторинга на данни в базата данни Eudravigilance за определяне на наличието на нови или променени рискове;

д) формата и съдържанието на предаването по електронен път на предполагаемите странични ефекти от държавите-членки и от титуляря на разрешение за търговия;

е) формата и съдържанието на електронните периодични актуализирани доклади за безопасност и плановете за управление на риска;

ж) формата на протоколите, резюметата и окончателните доклади от анализите на проучванията за безопасност след получаване на разрешение.

▼M10

Тези мерки вземат предвид работата, извършена за международна хармонизация в областта на фармакологичната бдителност, и когато е необходимо се преразглеждат, за да се вземе предвид техническия и научния прогрес. Посочените мерки се приемат в съответствие с процедурата по регулиране, посочена в член 121, параграф 2.

Член 108а

С оглед улесняване на извършването на дейностите в областта на фармакологичната бдителност в Съюза, Агенцията, в сътрудничество с компетентните органи и други заинтересовани страни, изготвя:

а) насоки относно добрите практики в областта на фармакологичната бдителност както за компетентните органи, така и за титулярите на разрешения за търговия;

б) научни насоки относно проучванията за ефикасност след получаване на разрешение.

Член 108б

Комисията публикува доклад за изпълнението на задачите по фармакологична бдителност от държавите-членки не по-късно от 21 юли 2015 г. и след това на всеки три години.

▼B

ДЯЛ X

СПЕЦИАЛНИ РАЗПОРЕДБИ ЗА ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ, ПОЛУЧЕНИ ОТ ЧОВЕШКА КРЪВ И ПЛАЗМА

▼M1

Член 109

За вземането и диагностиката на човешка кръв и човешка кръвна плазма се прилага Директива 2002/98/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 27 януари 2003 г. за определяне на стандартите за качество и безопасност при вземането, диагностиката, преработката, съхранението и разпределянето на човешка кръв и кръвни съставки и за изменение на Директива 2001/83/ЕО ([1]).

▼B

Член 110

Държавите-членки предприемат необходимите мерки, за да съдействат за самостоятелното осигуряване в рамките на Общността с човешка кръв или плазма. За тази цел те насърчават доброволното безвъзмездно даряване на кръв и плазма и предприемат необходимите мерки за развитие на производството и употребата на продукти, получени от човешка кръв и плазма, в резултат на доброволно безвъзмездно донорство. Те нотифицират Комисията за предприемането на такива мерки.

([1]) ОВ L 33, 8.2.2003 г., стр. 30.

▼B

ДЯЛ XI

НАБЛЮДЕНИЕ И САНКЦИИ

Член 111

▼M11

1. В сътрудничество с Агенцията компетентният орган на съответната държава-членка осигурява спазването на законовите изисквания относно лекарствените продукти посредством инспекции, ако е необходимо внезапни, като изисква, когато е целесъобразно, Официалната лаборатория за контрол над лекарствените продукти или друга лаборатория, определена за тази цел, да извърши изследвания върху проби. Това сътрудничество се състои в обмен на информация с Агенцията относно предвидени и извършени инспекции. Държавите-членки и Агенцията си сътрудничат при координирането на инспекции в трети страни. Инспекциите включват посочените в параграфи 1а—1е инспекции, без да се ограничават до тях.

1а. По отношение на производителите, разположени в Съюза или в трети страни, и дистрибуторите на едро на лекарствени продукти се провеждат многократни инспекции.

1б. Компетентният орган на съответната държава-членка трябва да разполага със система за надзор, включително чрез инспекции, извършвани с подходяща, съобразена с риска честота в разположените на нейната територия помещения на производителите, на вносителите или на дистрибуторите на активни вещества, и за прилагането на ефективни последващи действия.

Когато компетентният орган счита, че съществуват основания за съмнение, че не се спазват законовите изисквания, предвидени в настоящата директива, включително на принципите и ръководствата за добра производствена практика и добри дистрибуторски практики, посочени в член 46, буква е) и член 47, той може да извършва инспекции в помещенията на:

а) разположените в трети страни производители или дистрибутори на активни вещества;

б) производителите или вносителите на ексципиенти.

1в. Посочените в параграфи 1а и 1б инспекции могат да бъдат извършени в Съюза и в трети страни по искане на дадена държава-членка, на Комисията или на Агенцията.

1г. Инспекции могат да бъдат извършени и в помещенията на титулярите на разрешения за търговия и на посредниците в областта на лекарствените продукти.

1д. За да провери дали данните, предоставени с цел да се получи сертификат за съответствие, съответстват на монографиите на Европейската фармакопея, органът за стандартизиране на номенклатурите и нормите за качество по смисъла на Конвенцията за разработването на Европейската фармакопея (Европейската дирекция по качеството на лекарствата и здравеопазването) може да поиска от Комисията или от Агенцията да поискат извършването на такава инспекция, когато за съответния изходен материал има монография на Европейската фармакопея.

1е. Компетентният орган на съответната държава-членка може да извърши инспекции на производителите на изходни материали по изрично искане на производителя.

▼M11

1ж. Инспекциите се извършват от длъжностни лица, представляващи компетентния орган, които са оправомощени да:

а) инспектират производствените или търговските обекти на производителите на лекарствени продукти, на активни вещества или на ексцепиенти, както и всички лаборатории, използвани от титуляря на разрешението за производство, за да извършват проверки съгласно член 20;

б) вземат проби, включително с оглед извършването на независими изследвания от официалната лаборатория за контрол над лекарствените продукти или друга лаборатория, определена за тази цел от държава-членка;

в) проверяват всички документи, свързани с предмета на инспекцията, при спазване на действащите към 21 май 1975 г. разпоредби в държавите-членки, които предвиждат ограничения на тези правомощия във връзка с описанието на метода на производство;

г) инспектират помещенията, архивите, документите и основната документация на системата за фармакологична бдителност на титуляря на разрешение за търговия или на други предприятия, използвани от него за извършването на дейностите, описани в дял IX.

1з. Инспекциите се извършват в съответствие с ръководствата, посочени в член 111а.

▼B

2. Държавите-членки предприемат всички подходящи мерки, за да гарантират, че процесите, извършвани при производството на имунологични продукти, са съответно одобрени и поддържат еднакъв състав на отделните партиди.

▼M11

3. След всяка инспекция, посочена в параграф 1, компетентният орган докладва дали проверяваният субект спазва принципите и ръководствата за добра производствена практика и добри дистрибуторски практики, посочени в членове 47 и 84, в зависимост от случая, или дали титулярят на разрешение за търговия спазва изискванията, предвидени в дял IX.

Провелият инспекцията компетентен орган предава съдържанието на тези доклади на проверявания субект.

Преди приемането на доклада компетентният орган предоставя възможност на съответния проверяван субект да представи бележки.

4. Без да се засягат евентуалните договорености, сключени между Съюза и трети страни, дадена държава-членка, Комисията или Агенцията може да поиска производител, установен в трета страна, да бъде подложен на инспекция съгласно настоящия член.

5. Когато е приложимо, в срок до 90 дни след посочената в параграф 1 инспекция на производителя, на вносителя или на дистрибутора на едро се издава сертификат за добра производствена практика или за добри дистрибуторски практики, ако резултатът от инспекцията показва, че проверяваният субект спазва предвидените в законодателството на Съюза принципи и ръководства за добра производствена практика или добри дистрибуторски практики.

Сертификат се издава, ако инспекциите се извършват като част от процедурата за сертифициране за монографиите на Европейската фармакопея.

▼**M11**

6. Държавите-членки въвеждат издаваните от тях сертификати за добра производствена практика и добри дистрибуторски практики в база данни на Съюза, управлявана от Агенцията от името на Съюза. Съгласно член 52а, параграф 7 държавите-членки също така въвеждат в тази база данни информация относно регистрацията на вносителите, производителите и дистрибуторите на активни вещества. Базата данни е публична.

▼**M10**

7. Ако резултатите от инспекцията, посочена в ►**M11** параграф 1ж ◄, букви а), б) и в), или от резултатите от инспекция на дистрибутор на лекарствени продукти или активни вещества или на производител на ексципиенти, ►**M11** ———— ◄ сочат, че проверяваният субект не съблюдава законовите изисквания и/или принципите и ръководствата за добра производствена практика или добри дистрибуторски практики, предвидени в правото на Съюза, информацията се въвежда в базата данни на Съюза, както е предвидено в параграф 6.

8. Ако от резултатите от инспекцията, посочена в ►**M11** параграф 1ж, буква г) ◄, следва, че титулярят на разрешение за търговия не се съобразява със системата за фармакологична бдителност, описана в основната документация на системата за фармакологична бдителност, и с дял IX, компетентният орган на съответната държавата-членка довежда пропуските до знанието на титуляря на разрешение за търговия и му дава възможност да представи своите бележки.

В този случай съответната държава-членка информира другите държави-членки, Агенцията и Комисията.

Когато е целесъобразно, съответната държава-членка взема всички необходими мерки, за да гарантира, че титулярят на разрешение за търговия подлежи на ефективни, пропорционални и възпиращи санкции.

▼**M11**

Член 111а

Комисията приема подробни ръководства за определяне на принципите, приложими към инспекциите, посочени в член 111.

Държавите-членки, в сътрудничество с Агенцията, установяват формата и съдържанието на разрешението, посочено в член 40, параграф 1 и член 77, параграф 1, на докладите, посочени в член 111, параграф 3, на сертификатите за добра производствена практика и сертификатите за добри дистрибуторски практики, посочени в член 111, параграф 5.

Член 111б

1. По искане на трета страна Комисията извършва оценка дали регулаторната рамка на тази страна, приложима за активните вещества, изнасяни в Съюза, и съответните ѝ дейности за контрол и правоприлагане осигуряват равнище на закрила на общественото здраве, равностойно на това в Съюза. Ако оценката потвърждава наличието на такава равностойност, Комисията приема решение за включване на третата страна в списък. Оценката се извършва под формата на преглед на съответната документация и, освен ако не съществуват договорености по член 51, параграф 2 от настоящата директива, приложими за тази област на дейност, тази оценка трябва да включва преглед на място на

▼M11

регулаторната система на третата страна и, ако е необходимо, наблюдавана инспекция на един или повече обекти за производство на активни вещества в третата страна. При тази оценка се вземат предвид по-специално:

а) правилата за добра производствена практика на тази страна;

б) честотата на инспекциите за проверка на спазването на добрата производствена практика;

в) ефективността на осигуряването на прилагането на добрата производствена практика;

г) честотата и бързината, с която третата страна предоставя информация за производителите на активни вещества, които не спазват изискванията.

2. Комисията приема необходимите актове за изпълнение с цел прилагането на изискванията, предвидени в параграф 1, букви а)—г) от настоящия член. Тези актове за изпълнение се приемат в съответствие с процедурата, посочена в член 121, параграф 2.

3. Комисията проверява редовно дали са спазени предвидените в параграф 1 условия. Първата проверка се провежда не по-късно от три години след включването на страната в списъка, посочен в параграф 1.

4. Комисията извършва оценката и проверката, посочени в параграфи 1 и 3, в сътрудничество с Агенцията и компетентните органи на държавите-членки.

▼B

Член 112

Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че титулярът на разрешение за търговия с лекарствен продукт, а при необходимост — и титулярът на разрешението за производство, представят доказателства за контрола на лекарствения продукт и/или на неговите съставки, както и за контрола, извършван на различните междинни етапи от производствения процес, в съответствие с методите, установени в член 8, параграф 3, буква з).

Член 113

За целите на изпълнението на член 112, държавите-членки могат да изискат производителите на имунологични продукти да представят на компетентните органи копия на всички доклади по контрола, подписани от квалифицирано лице в съответсвие с член 51.

Член 114

1. В случай на необходимост и в интерес на общественото здраве, държавата-членка може да изиска от титуляра на разрешението за търговия:

— живи ваксини,

— имунологични лекарствени продукти, използвани при първичната имунизация на деца или други рискови групи,

▼B

— имунологични лекарствени продукти, използвани при обществените имунизационни програми,

— нови имунологични лекарствени продукти или имунологични продукти, произведени по нови или променени видове технологии или нови за даден производител, по време на преходния период, обикновено определен в разрешението за търговия,

да предостави проби от всяка партида на произведеното количество и/или лекарствения продукт за изпитание ►M4 от Официалната лаборатория за контрол над лекарствените продукти или друга лаборатория, определена за тази цел от държава-членка ◄ преди търговия, освен ако в случай на партида, произведена в друга държава-членка, компетентните органи на тази държава-членка са изпитали предварително въпросната партида и са декларирали, че тя съответства на одобрените спецификации. Държавите-членки гарантират, че такова изпитание е приключено в рамките на 60 дни от получаване на пробите.

2. Ако в интерес на общественото здраве законите на държавата-членка предвиждат това, компетентните власти могат да изискат от титуляра на разрешението за търговия с лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, да предостави проби от всяка производствена партида и/или от лекарствения продукт за изпитване ►M4 от Официалната лаборатория за контрол над лекарствените продукти или друга лаборатория, определена за тази цел от държава-членка ◄, преди да се пуснат в свободно обръщение, освен ако компетентните органи на друга държава-членка са изпитали въпросната партида преди това и са декларирали нейното съответствие с одобрените спецификации. Държавите-членки гарантират, че всяко едно такова изпитание е приключено в рамките на 60 дни от получаването на пробите.

Член 115

Държавите-членки вземат всички подходящи мерки, с които да осигурят, че производственият процес и процесът по пречистване, използвани при производството на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма, са действително валидни, поддържат еднакъв състав на различните партиди и гарантират дотолкова, доколкото състоянието на технологичните процеси позволяват, отсъствие на специфично вирусно замърсяване. За тази цел производителите нотифицират компетентните власти за използвания метод за намаляване или елиминиране на патогенните вируси, които могат да бъдат пренесени чрез лекарствени продукти, получени от човешка кръв или човешка плазма. Компетентните власти могат да изпратят проби от биологичните материали и/или от лекарствените продукти за тестване в държавната лаборатория или в лаборатория, определена за тази цел, или по време на разглеждането на заявлението съгласно член 19, или след получаване на разрешението за търговия.

▼M10

Член 116

Компетентните органи спират, отменят, или изменят разрешение за търговия, ако се приеме становището, че лекарственият продукт е вреден или че не притежава терапевтична ефективност, или че балансът риск-полза не е благоприятен, или че качественият му и количествен състав не е такъв, какъвто е заявен. Счита се, че терапевтичният ефект отсъства тогава, когато се установи, че при употреба на съответния лекарствен продукт не се получава терапевтичен резултат.

▼M10

►C2 Действието на разрешение за търговия също така може да се спре, разрешението да се отмени или измени, когато данните в подкрепа на заявлението, предвидени в членове 8, 10, 10а, 10б, 10в или 11, ◄ са неверни или не са били изменени в съответствие с член 23, или когато някое от условията, посочени в членове 21а, 22 или 22а, не е изпълнено, или когато контролът, посочен в член 112, не е бил проведен.

▼M11

Втора алинея от настоящия член се прилага и в случаите, когато производството на лекарствени продукти не е извършено в съответствие с информацията, предоставена съгласно член 8, параграф 3, буква г), или когато контролът не е упражнен в съответствие с методите за контрол, описани в член 8, параграф 3, буква з).

▼B

Член 117

▼M4

1. Без да се засягат мерките, предвидени в член 116, държавите-членки предприемат необходимите стъпки да гарантират забраната на доставянето на лекарствения продукт и изтеглянето на лекарствения продукт от пазара, ако се приеме, че:

▼M10

а) лекарственият продукт е вреден; или

▼M4

б) не притежава терапевтична ефективност; или

▼M10

в) балансът риск-полза не е благоприятен; или

▼M4

г) качествения му и количествен състав не е такъв, какъвто е заявен; или

д) контролът върху лекарствения продукт и/или върху съставните части и контролът при междинния етап на производствения процес не са били осъществени, или ако не е било изпълнено другото изискване или задължение, отнасящо се до издаването на разрешението за производство.

▼B

2. Компетентните органи могат да ограничат забраната за доставка на продукта или изтеглянето от пазара до онези партиди, които са предмет на спор.

▼M10

3. Компетентният орган може, за лекарствен продукт, чието доставяне е било забранено, или който е бил изтеглен от пазара в съответствие с параграфи 1 и 2, да позволи, в изключителни случаи и за преходен период, доставката на лекарствения продукт за пациенти, които вече са подложени на лечение с този лекарствен продукт.

▼M11

Член 117а

1. Държавите-членки разполагат със система, която има за цел да предотврати достигането до пациента на лекарствени продукти, за които съществуват съмнения, че са опасни за здравето.

▼M11

2. Системата, посочена в параграф 1, включва получаването и обработката на съобщения за лекарствени продукти, за които съществуват съмнения, че са фалшифицирани, както и относно съмнения за недостатъци по отношение на качеството на лекарствени продукти. Системата включва и изземването на лекарствени продукти от страна на титулярите на разрешения за търговия или изтеглянето на лекарствени продукти от пазара по нареждане на компетентните национални органи от съответните участници във веригата на доставка както през, така и извън нормалното работно време. Системата позволява също така изземването на лекарствени продукти от пациентите, които са получили такива продукти, когато е необходимо — със съдействието на здравните специалисти.

3. Ако съществува съмнение, че съответният лекарствен продукт представлява сериозен риск за общественото здраве, компетентният орган на държавата-членка, в която продуктът е бил открит за първи път, незабавно изпраща спешно предупреждение до всички държави-членки и всички участници във веригата на доставка в тази държава-членка. Ако се счита, че тези лекарствени продукти са достигнали до пациентите, в рамките на 24 часа се правят спешни публични съобщения с цел тези лекарствени продукти да бъдат изтеглени от пациентите. Тези съобщения съдържат достатъчно информация относно съмненията за недостатъци по отношение на качеството или за фалшифициране и свързаните с това рискове.

4. До 22 юли 2013 г. държавите членки съобщават на Комисията подробни данни относно техните съответни национални системи по настоящия член.

▼B

Член 118

1. Компетентните органи преустановяват действието на или отменят разрешението за търговия за определена категория препарати или за всички препарати, за които не е изпълнено нито едно от изискванията, определени в член 41.

2. В допълнение към мерките, определени в член 117, компетентната власт може да прекрати производството или вноса на лекарствени продукти, идващи от трети страни, или да преустанови действието на или отмени разрешението за производство за дадена категория препарати или за всички препарати в случай, че членове 42, 46, 51 и 112 не са спазени.

▼M11

Член 118a

1. Държавите-членки установяват система от санкции за нарушения на националните разпоредби, приети съгласно настоящата директива, и предприемат всички необходими мерки, за да гарантират прилагането на тези санкции. Предвидените санкции трябва да бъдат ефективни, пропорционални и възпиращи.

Тези санкции не са по-ниски от приложимите за нарушения на националното право с подобен характер и значение.

2. Правилата по параграф 1 уреждат, *inter alia*, следното:

а) производството, дистрибуцията, посредничеството, вноса и износа на фалшифицирани лекарствени продукти, включително продажбата на фалшифицирани лекарствени продукти на потребителите от разстояние чрез услугите на информационното общество;

▼M11

б) случаите на нарушение на разпоредбите, предвидени в настоящата директива във връзка с производството, дистрибуцията, вноса и износа на активни вещества;

в) случаите на нарушение на разпоредбите, предвидени в настоящата директива във връзка с употребата на ексципиенти.

Когато е приложимо, санкциите са съобразени с риска за общественото здраве, породен от фалшифицирането на лекарствени продукти.

3. Държавите-членки нотифицират Комисията за националните разпоредби, приети съгласно настоящата директива, до 2 януари 2013 г. и незабавно съобщават за всяко последващо изменение на тези разпоредби.

До 2 януари 2018 г. Комисията представя доклад на Европейския парламент и на Съвета, съдържащ преглед на мерките за транспониране на настоящия член от държавите-членки, заедно с оценка на ефективността на тези мерки.

Член 118б

Държавите-членки организират срещи, включващи организации на пациентите и на потребителите и, ако е необходимо — осигуряващите прилагането служители на държавите-членки, за да се съобщи публична информация за действията, предприети в областта на предотвратяването и правоприлагането с цел борба срещу фалшифицирането на лекарствени продукти.

Член 118в

При прилагането на настоящата директивата държавите-членки предприемат необходимите мерки, за да се гарантира сътрудничеството между компетентните органи по лекарствените продукти и митническите органи.

▼M4

Член 119

Разпоредбите на настоящия дял се прилагат за хомеопатични лекарствени продукти.

▼B

ДЯЛ XII

ПОСТОЯНЕН КОМИТЕТ

▼M7

Член 120

Комисията приема всички промени, необходими за адаптирането на приложение I, за да бъде отчетен научно-техническият прогрес. Тези мерки, предназначени да изменят несъществени елементи от настоящата директива, се приемат в съответствие с процедурата по регулиране с контрол, посочена в член 121, параграф 2а.

▼M4

Член 121

1. Комисията се подпомага от Постоянния комитет за лекарствени продукти за хуманна употреба, наричан по-долу „Постоянния комитет“, в изпълнение на задачата за приспособяване към техническия прогрес на директивите за премахване техническите бариери пред търговията в сектора за лекарствени продукти.

▼M4

2. Когато се прави позоваване на настоящия параграф, се прилагат членове 5 и 7 от Решение 1999/468/ЕО, като се вземат предвид изискванията на член 8 от него.

Предвиденият в член 5, параграф 6 от Решение 1999/468/ЕО срок се определя на три месеца.

▼M7

2а. При позоваване на настоящия параграф се прилагат член 5а, параграфи 1—4 и член 7 от Решение 1999/468/ЕО, като се вземат предвид разпоредбите на член 8 от него.

▼M4

3. Когато се прави позоваване на настоящия параграф, се прилагат членове 4 и 7 на Решение 1999/468/ЕО, като се вземат предвид изискванията на член 8 от него.

Предвиденият в член 4, параграф 3 от Решение 1999/468/ЕО срок се определя на един месец.

▼M7

4. Процедурният правилник на постоянния комитет се оповестява публично.

▼M13

Член 121а

1. Правомощието да приема делегирани актове се предоставя на Комисията при спазване на предвидените в настоящия член условия.

2. Правомощието да приема делегирани актове, посочено в член 22б, член 23б, параграф 2а, член 47, член 52б и член 54а, се предоставя на Комисията за срок от пет години, считано от 28 януари 2019 г. Комисията изготвя доклад относно делегирането на правомощия не по-късно от девет месеца преди изтичането на петгодишния срок. Делегирането на правомощия се продължава мълчаливо за срокове с еднаква продължителност, освен ако Европейският парламент или Съветът не възразят срещу подобно продължаване не по-късно от три месеца преди изтичането на всеки срок.

3. Делегирането на правомощия, посочено в член 22б, член 23б, параграф 2а, член 47, член 52б и член 54а, може да бъде оттеглено по всяко време от Европейския парламент или от Съвета. С решението за оттегляне се прекратява посоченото в него делегиране на правомощия. Оттеглянето поражда действие в деня след публикуването на решението в *Официален вестник на Европейския съюз* или на по-късна дата, посочена в решението. То не засяга действителността на делегираните актове, които вече са в сила.

4. Преди приемането на делегиран акт Комисията се консултира с експерти, определени от всяка държава членка в съответствие с принципите, залегнали в Междуинституционалното споразумение от 13 април 2016 г. за по-добро законотворчество ([1]).

5. Веднага след като приеме делегиран акт, Комисията нотифицира акта едновременно на Европейския парламент и на Съвета.

([1]) ОВ L 123, 12.5.2016 г., стр. 1.

▼M13

6. Делегиран акт, приет съгласно член 22б, член 23б, параграф 2а, член 47, член 52б и член 54а, влиза в сила единствено ако нито Европейският парламент, нито Съветът не са представили възражения в срок от два месеца от нотифицирането на същия акт на Европейския парламент и Съвета или ако преди изтичането на този срок и Европейският парламент, и Съветът са уведомили Комисията, че няма да представят възражения. Посоченият срок може да се удължи с два месеца по инициатива на Европейския парламент или на Съвета.

▼B

ДЯЛ XIII

ОБЩИ РАЗПОРЕДБИ

▼M4

Член 122

1. Държавите-членки предприемат всички необходими мерки, за да гарантират, че заинтересованите компетентни органи предават един на друг информацията, необходима за осигуряване на изпълнението на изискванията за издаване на разрешенията, посочени в членове 40 и 77, на сертификатите, посочени в член 111, параграф 5 или за разрешения за търговия.

▼M10

2. При получаване на обосновано искане държавите-членки изпращат по електронен път докладите, посочени в член 111, параграф 3, на компетентните органи на друга държава-членка или на Агенцията.

▼M4

3. Заключенията, направени в съответствие с член 111, параграф 1, са валидни за цялата Общност.

В изключителни случаи обаче, ако държава-членка не може, по причини свързани с общественото здраве, да приеме заключенията, направени след извършване на инспекция по член 111, параграф 1, същата държава-членка незабавно уведомява Комисията и агенцията. Агенцията уведомява засегнатите държави-членки.

Когато Комисията е осведомена за тези различия в становищата, тя може, след консултации със заинтересованите държави-членки, да поиска инспекторът, извършил първата проверка, да извърши нова проверка; инспекторът може да се съпровожда от двама други инспектори от държавите-членки, които не са страна по разногласието.

▼B

Член 123

1. Всяка държава-членка предприема съответните мерки, чрез които да осигури незабавно уведомяване на агенцията относно решенията за разрешаване на търговията, за отмяна на решение за отказ или отмяна на разрешението за търговия, за забрана на доставката или за изтегляне от пазара на определен продукт, както и за причините, въз основа на които са взети тези решения.

▼M12

2. Титулярят на разрешението за търговия е задължен да нотифицира незабавно съответните държави членки за всяко предприето от него действие, свързано с временно спиране на предлагането на пазара на определен лекарствен продукт, изтегляне от пазара на определен лекарствен продукт, искане за отмяна на разрешение за търговия или непоискано подновяване на разрешение за търговия, както и да посочи причините, поради които е предприето това действие. Титулярят на разрешението за търговия по-специално декларира дали това действие се основава на някое от основанията, установени в член 116 или в член 117, параграф 1.

2а. Титулярят на разрешение за търговия отправя също така нотификацията съгласно параграф 2 от настоящия член, ако действието е предприето в трета държава и се основава на някое от основанията, установени в член 116 или в член 117, параграф 1.

2б. Титулярят на разрешение за търговия също така нотифицира Агенцията, в случаите когато действието, посочено в параграф 2 или 2а от настоящия член, се основава на някое от основанията, посочени в член 116 или член 117, параграф 1.

2в. Агенцията без излишно забавяне изпраща до всички държави членки нотификациите, получени в съответствие с параграф 2б.

▼B

3. Държавите-членки гарантират достигане до Световната здравна организация на съответна информация относно предприетите действия, които могат да повлияят опазването на общественото здраве в трети страни, съгласно параграфи 1 и 2, заедно с копие до агенцията.

▼M12

4. Агенцията публикува ежегодно списък на лекарствените продукти, за които разрешението за търговия е отказано, отменено или спряно в Съюза, чиито доставки са забранени или които са изтеглени от пазара, включително причините за подобно действие.

▼B

Член 124

Държавите-членки си обменят цялата информация, необходима за гарантиране на качеството и безвредността на хомеопатичните лекарствени продукти, произведени и предлагани на пазара в рамките на Общността, и по-специално информацията, посочена в членове 122 и 123.

Член 125

Всяко решение, отнасящо се до настоящата разпоредба, взето от компетентните органи на дадена държава-членка, посочва подробно причините, на които се основава.

Съответната страна бива нотифицирана за това решение, като ѝ се предоставя и информация относно възможното съгласно действащите закони обезщетение, както и за крайния срок за получаване на обезщетението.

▼M4

Решенията за издаване или отмяна на разрешение за търговия се правят публично достояние.

▼B

Член 126

Разрешение за търговия на лекарствен продукт не може да бъде отказано, нито действието му да бъде преустановено или отменено, освен въз основа на разпоредбите, определени в настоящата директива.

Не може да бъде взето никакво решение, отнасящо се до спиране на производството или вноса на лекарствени продукти от трети страни, забрана на снабдяването или изтеглянето от пазара на даден лекарствен продукт, освен на основанията, определени в членове 117 и 118.

▼M4

Член 126а

1. При липса на разрешение за търговия или на подадено заявление за лекарствен продукт, разрешен в друга държава-членка, в съответствие с настоящата директива, дадена държава-членка може, по оправдани причини в интерес на общественото здраве, да разреши пускането на пазара на споменатия лекарствен продукт.

▼M10

2. Когато държава-членка се ползва от тази възможност, тя приема необходимите мерки, за да гарантира, че се спазват изискванията на настоящата директива, и по-специално посочените в дялове V, VI, VIII, IX и XI. Държавите-членки могат да решат, че член 63, параграфи 1 и 2 не се прилагат за лекарствените продукти, разрешени в съответствие с параграф 1.

3. Преди да предостави такова разрешение за търговия, държавата-членка

а) уведомява титуляря на разрешението за търговия в държавата-членка, в която разглежданият лекарствен продукт е разрешен, за предложението за предоставяне на разрешение за търговия по настоящия член за разглеждания лекарствен продукт;

б) може да поиска от компетентния орган на съответната държава-членка да представи копия от доклада за оценка, посочен в член 21, параграф 4, и от разрешението за търговия, което е в сила за съответния лекарствен продукт. Ако е отправено такова искане, компетентният орган на тази държава-членка предоставя в срок от 30 дни от получаване на искането копие от доклада за оценка и от разрешението за търговия за съответния лекарствен продукт.

▼M4

4. Комисията създава публично достъпен регистър на лекарствените продукти, разрешени по параграф 1. Държавите-членки уведомяват Комисията, когато даден лекарствен продукт се разрешава или действието на разрешението му се преустановява съгласно параграф 1, включително и за наименованието или корпоративното наименование и постоянния адрес на титуляра на разрешението. Комисията съответно изменя регистъра на лекарствените продукти и прави този регистър достъпен на уебстраницата си.

▼M4

5. Не по-късно от 30 април 2008 г. Комисията представя доклад пред Европейския парламент и Съвета относно прилагането на настоящата разпоредба, с оглед да предложи всички необходими изменения.

Член 126б

За да гарантират независимост и прозрачност, държавите-членки предприемат необходимите мерки, членовете на състава на компетентния орган, отговорни за издаване на разрешения, докладчиците и експертите, отговорни за издаването на разрешения и за надзора върху лекарствените продукти, да нямат финансови или други интереси във фармацевтичната промишленост, който би могъл да повлияе върху тяхната безпристрастност. Тези лица подават ежегодна декларация за финансовото си състояние.

Освен това държавите-членки гарантират, че компетентният орган прави публично достояние своя процедурен правилник и тези на комитетите му, дневния ред на неговите събрания и протоколите от тях, заедно с взетите решения, данни за гласуванията и мотивите на гласуванията, включително становищата на малцинството.

▼B

Член 127

1. По искане на производителя, износителя или органите на трета страна-вносител, държавите-членки удостоверяват, че производителят на лекарствените продукти притежава разрешение за производство. Когато издават такива сертификати, държавите-членки се придържат към следните условия:

а) да вземат предвид основните административни разпоредби на Световната здравна организация;

б) за лекарствени продукти, предназначени за износ, които вече са разрешени на тяхна територия, да подготвят и обобщение на характеристиките на продукта, както е прието в съответствие с член 21.

2. Когато производителят не притежава разрешение за търговия, той представя пред органите, отговорни за издаването на сертификат съгласно параграф 1, декларация, поясняваща защо липсва такова разрешение за търговия.

▼M10

Член 127а

Когато лекарствен продукт подлежи на разрешение в съответствие с Регламент (ЕО) № 726/2004 и Комитетът по лекарствените продукти за хуманна употреба в становището си се позовава на препоръчителните условия или ограниченията, предвидени в член 9, параграф 4, букви в), ва), вб) или вв) от посочения регламент, в съответствие с членове 33 и 34 от настоящата директива Комисията може да приеме решение, чиито адресати са държавите-членки, за прилагане на тези условия или ограничения.

▼M4

Член 127б

Държавите-членки осигуряват наличието на необходимите системи за събиране на лекарствените продукти, които не се използват или са с изтекъл срок.

▼B

ДЯЛ XIV

ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ РАЗПОРЕДБИ

Член 128

Директиви 65/65/ЕИО, 75/318/ЕИО, 75/319/ЕИО, 89/342/ЕИО, 89/343/ЕИО, 89/381/ЕИО, 92/25/ЕИО, 92/26/ЕИО, 92/27/ЕИО, 92/28/ЕИО и 92/73/ЕИО, изменени с директивите, посочени в приложение II, част А, се отменят без да се нарушават задълженията на държавите-членки по отношение на сроковете за изпълнение, установени в приложение II, част Б.

Позоваванията на отменените директиви следва да се тълкуват като позовавания на настоящата директива и следва да се изпълняват в съответствие с таблицата на съответствие в приложение III.

Член 129

Настоящата директива влиза в сила на двадесетия ден от публикуването ѝ в *Официален вестник на Европейските общности.*

Член 130

Адресати на настоящата директива са държавите-членки.

▼**M2**

ПРИЛОЖЕНИЕ I

АНАЛИТИЧНИ, ФАРМАКОТОКСИКОЛОГИЧНИ И КЛИНИЧНИ НОРМИ И ПРОТОКОЛИ ЗА ИЗПИТВАНИЯТА НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ

СЪДЪРЖАНИЕ

Увод и общи принципи

Част I: Изисквания за стандартизирана документация за разрешение за търговия

1. Модул 1: Административна информация

1.1. Съдържание

1.2. Формуляр за заявление

1.3. Обобщение на характеристиките на продукта, етикетиране и листовка с упътвания в опаковката

1.3.1. Обобщение на характеристиките на продукта

1.3.2. Етикетиране и листовка с упътвания в опаковката

1.3.3. Макети и образци

1.3.4. Обобщения на характеристиките на продукти, вече одобрени от държавите-членки

1.4. Информация за експертите

1.5. Специфични изисквания към различните типове заявления

1.6. Оценка на риска за околната среда

2. Модул 2: Обобщения

2.1. Общо съдържание

2.2. Увод

2.3. Цялостно обобщение по качеството

2.4. Обзор на неклиничните характеристики

2.5. Обзор на клиничните характеристики

2.6. Обобщение на неклиничните характеристики

2.7. Обобщение на клиничните характеристики

3. Модул 3: Химична, фармацевтична и биологична информация относно лекарствените продукти, съдържащи химични и/или биологични активни вещества

3.1. Формат и представяне

3.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

3.2.1. Активно/и вещество/а

3.2.1.1. Обща информация и информация относно изходните материали и суровините

3.2.1.2. Процес на производство на активното/ите вещество/а

3.2.1.3. Характеристика на активното/ите вещество/а

3.2.1.4. Контрол върху активното/ите вещество/а

3.2.1.5. Референтни стандарти или материали

3.2.1.6. Система от съдове и запушване на съдовете за съхраняване на активното вещество

3.2.1.7. Устойчивост на активното/ите вещество/а

3.2.2. Готов лекарствен продукт

3.2.2.1. Описание и състав на готовия лекарствен продукт

3.2.2.2. Фармацевтична разработка

3.2.2.3. Процес на производство на готовия лекарствен продукт

3.2.2.4. Контрол върху ексципиентите

3.2.2.5. Контрол върху готовия лекарствен продукт

3.2.2.6. Референтни стандарти и материали

3.2.2.7. Система съдове и запушване на съдовете за съхраняване на готовия лекарствен продукт

3.2.2.8. Устойчивост на готовия лекарствен продукт

4. Модул 4: Неклинични доклади

4.1. Формат и представяне

4.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

4.2.1. Фармакология

▼**M2**

4.2.2. Фармакокинетика

4.2.3. Токсикология

5. Модул 5: Доклади от клиничните изследвания

5.1. Формат и представяне

5.2. Съдържание: основни принципи и изисквания

5.2.1. Доклади от биофармацевтичните изследвания

5.2.2. Доклади от изследванията, свързани с фармакокинетиката с използване на човешки биологични материали

5.2.3. Доклади от хуманните фармакокинетични изследвания

5.2.4. Доклади от хуманните фармакодинамични изследвания

5.2.5. Доклади от изследванията на ефикасността и безвредността

5.2.5.1. Доклади от контролираните клинични изследвания, отнасящи се до представеното показание

5.2.5.2. Доклади от изследванията върху докладите от неконтролираните клинични изследвания на анализите на данните от повече от едно изследване и други доклади от клинични изследвания

5.2.6. Доклади от опита, придобит след получаване на разрешение за търговия

5.2.7. Формуляри за доклади по отделни случаи и списъци с индивидуални пациенти

Част II: Специфична документация за разрешение за търговия и изисквания към нея

1. Лекарствени продукти с утвърдено лечебно приложение

2. Сходни по същество лекарствени продукти

3. Допълнителни данни, изисквани в специфични ситуации

4. Сходни биологични лекарствени продукти

5. Лекарствени продукти с установени комбинации

6. Документация за заявления при изключителни обстоятелства

7. Комбинирани заявления за разрешения за търговия

Част III: Специални лекарствени продукти

1. Биологични лекарствени продукти

1.1. Лекарствени продукти на базата на кръвната плазма

1.2. Ваксини

2. Радиофармацевтици и прекурсори

2.1. Радиофармацевтици

2.2. Радиофармацевтични прекурсори за целите на радиоактивната маркировка

3. Хомеопатични лекарствени продукти

4. Растителни лекарствени продукти

5. Лекарствени продукти сираци

Част IV: Лекарствени продукти за модерна терапия

1. Въведение

2. Определения

2.1. Лекарствен продукт за генна терапия

2.2. Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки

3. Специални изисквания по отношение на модул 3

3.1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

3.2. Специални изисквания за лекарствените продукти за генна терапия

3.2.1. Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали

3.2.1.1. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(изми) или вирус(и)

3.2.1.2. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи генетично модифицирани клетки

3.2.1.3.

3.2.1.4.

▼**M2**

3.2.1.5.

3.2.2. Специални изисквания

3.3. Специални изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство

3.3.1. Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали

3.3.2. Специални изисквания

3.3.2.1. Изходни материали

3.3.2.2. Производствен процес

3.3.2.3. Характеризиране и стратегия за контрол

3.3.2.4. Помощни вещества

3.3.2.5. Анализ на разработването

3.3.2.6. Референтни материали

3.4. Специални изисквания за лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи изделия

3.4.1. Лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия в съответствие с разпоредбата на член 7 от Регламент (ЕО) № 1394/2007

3.4.2. Комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия, съгласно определението от член 2, параграф 1, буква г) от Регламент (ЕО) № 1394/2007

4. Специални изисквания по отношение на модул 4

4.1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

4.2. Специални изисквания за лекарствените продукти за генна терапия

4.2.1. Фармакология

4.2.2. Фармакокинетика

4.2.3. Токсикология

4.3. Специални изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство

4.3.1. Фармакология

4.3.2. Фармакокинетика

4.3.3. Токсикология

5. Специални изисквания по отношение на модул 5

5.1. Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия

5.2. Специални изисквания за лекарствените продукти за генна терапия

5.2.1. Проучвания на фармакокинетиката у човека

5.2.2. Проучвания на фармакодинамиката у човека

5.2.3. Проучвания за безопасност

5.3. Специални изисквания относно лекарствени продукти за терапия със соматични клетки

5.3.1. Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производството на дефинирани активни биомолекули

5.3.2. Биоразпределение, персистенция и дългосрочно прикрепване на компонентите на лекарствения продукт за терапия със соматични клетки

5.3.3. Проучвания за безопасност

5.4. Специални изисквания за продуктите, получени чрез тъканно инженерство

5.4.1. Фармакокинетични проучвания

5.4.2. Фармакодинамични проучвания

5.4.3. Проучвания за безопасност

▼M2

Увод и общи принципи

(1) Данните и документите, придружаващи заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8 и член 10, параграф 1 се представят в съответствие с изискванията, формулирани в настоящото приложение и следват ръководствата, публикувани от Комисията в Правилника за лекарствените продукти в Европейската общност, том 2 Б, Препоръка към заявителите, Лекарствени продукти за хуманна употреба, Представяне и съдържание на документацията, Общ технически документ (ОТД).

(2) Данните и документите се представят в пет модула: в модул 1 се представят конкретните административни данни за Европейската общност; в модул 2 се представят обобщенията по качеството, неклиничните и клиничните обобщения; в модул 3 се представя химична, фармацевтична и биологична информация; в модул 4 се представят неклиничните доклади и в модул 5 се представят клиничните доклади. Това представяне се изпълнява на общ за всички региони на ICH ([1]) (Европейската общност, Съединените американски щати, Япония). Тези пет модула се представят в строго съответствие с формата, съдържанието и системата за номериране, подробно представени в том 2 Б от Бележката към заявителите, посочена по-горе.

(3) Представянето на ОТД на Европейската общност е приложимо за всички видове заявления за разрешение за търговия независимо от приложимата процедура (тоест централизирана, на взаимно признаване или национална) и от това, дали те се основават на пълно или съкратено заявление. Представянето е приложимо също и за всички типове продукти, включително новите химични образувания (НХО), радиофармацевтиците, производните от кръвната плазма, ваксините, растителните лекарствени продукти и т.н.

(4) При съставянето на документацията за кандидатстване за разрешение за търговия заявителите вземат предвид също и научните ръководства по отношение на качеството, безвредността и ефикасността на лекарствените продукти за хуманна употреба, както са приети от Комитета за патентованите лекарствени продукти (CPMP) и публикувани от Европейската агенция за оценка на лекарствата (EMEA), както и останалите фармацевтични ръководства на Общността, публикувани от Комисията в различни томове на Правилника за лекарствените продукти в Европейската общност.

(5) По отношение на частта от документацията, която се отнася до качествата (химични, фармацевтични и биологични), са приложими всички монографии, включително общите монографии и общите глави от Европейската фармакопея.

(6) Производственият процес следва да съответства на изискванията на Директива 91/356/ЕИО на Комисията за установяване на принципите и ръководствата на добрата производствена практика (ДПП) за лекарствените продукти за хуманна употреба ([2]) и на принципите и ръководствата на ДПП, публикувани от Комисията в Правилника за лекарствените продукти в Европейската общност, том 4.

(7) Цялата информация, отнасяща се до оценката на въпросните лекарствени продукти, се включва в заявлението, независимо дали е благоприятна или неблагоприятна за продукта. По-специално се представят всички подробности относно всякакви незавършени или прекратени фармакотоксикологични или клинични изпитвания и опити, проведени във връзка с лекарствения продукт, и/или завършени опити, отнасящи се до терапевтичните показания, които не са включени в заявлението.

([1]) Международна конференция по хармонизация на техническите изисквания при регистриране на лекарствени продукти за хуманна употреба.

([2]) ОВ L 193, 17.7.1991 г., стр. 30.

▼**M2**

(8) Всички клинични опити, проведени на територията на Европейската общност, следва да съответстват на изискванията на Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки относно прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични изпитвания на лекарствени продукти за хуманна употреба ([1]). За да бъдат взети предвид при оценяването на дадено заявление, клиничните изследвания, проведени извън границите на Европейската общност и имащи отношение към лекарствените продукти, предназначени за използване в Европейската общност, се проектират, изпълняват и докладват, като се отчитат добрата клинична практика и етичните принципи въз основа на принципите, които съответстват на заложените в разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО. Те се провеждат в съответствие с етичните принципи, отразени например в Декларацията от Хелзинки.

(9) Неклиничните (фармакотоксикологичните) изследвания се провеждат в съответствие с разпоредбите относно добрата лабораторна практика, установени в Директива 87/18/ЕИО на Съвета за хармонизиране на законовите, подзаконовите и административните разпоредби, отнасящи се до прилагането на принципите на добрата лабораторна практика и проверката на тяхното прилагане при анализите на химични вещества ([2]) и Директива 88/320/ЕИО на Съвета относно инспекцията и проверките на добрата лабораторна практика (ДЛП) ([3]).

(10) Държавите-членки обезпечават провеждането на всички изпитвания върху животни в съответствие с Директива 86/609/ЕИО на Съвета от 24 ноември 1986 г. за сближаване на законовите, подзаконовите и административните разпоредби на държавите-членки по отношение на защитата на животните, използвани за експериментални и други научни цели.

(11) За целите на мониторинга на оценката риск—полза на компетентните власти се представя всяка нова информация извън първоначалното заявление, както и цялата информация, свързана с фармацевтичната бдителност. След издаването на разрешение за търговия всяко изменение на данните в документацията се представя на компетентните власти съгласно изискванията на Регламент (ЕО) № 1084/2003 на Комисията ([4]) и Регламент (ЕО) № 1085/2003 на Комисията ([5]) или ако е релевантно към въпроса, в съответствие с националните разпоредби, както и с изискванията на том 9 от публикацията на Комисията *Правила за лекарствените продукти в Европейската общност*.

Настоящото приложение е разделено на четири различни части:

— В част I са описани форматът на заявлението, обобщението на характеристиките на продукта, етикетирането и листовката с упътвания в опаковката, както и изискванията за стандартните заявления (модули от 1 до 5).

— В част II е уредена дерогацията за „Специалните заявления“, тоест утвърдени приложения на лекарствените продукти, сходни по същество продукти, установени комбинации, сходни биологични продукти, извънредни обстоятелства, както и смесени заявления (с библиографска част и част, посветена на собствените изследвания).

— В част III са разгледани „Особените изисквания към заявлението“ по отношение на биологичните лекарствени продукти (основна документация за плазмата, основна документация за ваксинни антигени), радиофармацевтици, хомеопатични лекарствени продукти, растителни лекарствени продукти и лекарства сираци.

([1]) ОВ L 121, 1.5.2001 г., стр. 34.
([2]) ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 29.
([3]) ОВ L 145, 11.6.1988 г., стр. 35.
([4]) ОВ L 159, 27.6.2003 г., стр. 1.
([5]) ОВ L 159, 27.6.2003 г., стр. 24.

▼M2

— В част IV са разгледани „Лекарствените продукти за усъвършенствана терапия“ и специфичните изисквания към лекарствените продукти за генна терапия (с използване на човешката автологична, алогенна или ксеногенна система) и лекарствените продукти за клетъчна терапия с човешки и животински произход, както и лекарствените продукти за ксеногенна трансплантация.

ЧАСТ I

ИЗИСКВАНИЯ ЗА СТАНДАРТИЗИРАНА ДОКУМЕНТАЦИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ

1. МОДУЛ 1: АДМИНИСТРАТИВНА ИНФОРМАЦИЯ

1.1. **Съдържание**

Представя се пълното съдържание на модули от 1 до 5 от документацията, представена за разрешение за търговия.

1.2. **Формуляр за заявление**

Лекарственият продукт, който представлява предмет на заявлението, се идентифицира по собственото си наименование и наименованието на активното/ите вещество/а, заедно с фармацевтичната си форма, начина на приложение, концентрацията и окончателния вид, включително опаковката.

Подават се името и адресът на заявителя заедно с името и адреса на производителите, както и обектите, участващи на различните етапи от производството (включително производителя на крайния продукт и производителите на активното/ите вещество/а, а където е приложимо – и името и адресът на вносителя).

Заявителят определя какъв тип заявление ще подава и посочва какви образци са включени, ако има и такива.

Към административните данни се прилагат копия от разрешението за производство, както е определено в член 40, заедно със списък на страните, в които е получено такова разрешение, копия от всички обобщения на характеристиките на продукта в съответствие с член 11, както е одобрено от държавите-членки, както и списък на страните, в които е представено заявление за разрешение.

Както е подчертано във формуляра за заявление, заявителите представят, *inter alia*, подробности за лекарствените продукти, които са предмет на заявлението, правната основа за заявлението, предложените за разрешение за търговия титуляр и производител/и, информация относно статута на лекарствата сираци, научна консултация и програма за педиатрична разработка.

1.3. **Обобщение на характеристиките на продукта, етикетиране и листовка с упътвания в опаковката**

1.3.1. *Обобщение на характеристиките на продукта*

Заявителят представя обобщение на характеристиките на продукта в съответствие с член 11.

1.3.2. *Етикетиране и листовка с упътвания в опаковката*

Представя се предложение за текста за етикет за първичната и външната опаковка, заедно с предложение за листовка с упътвания в опаковката. Те отговарят на всички задължителни условия, изброени в дял V относно етикетите на лекарствените продукти за хуманна употреба (член 63) и листовка с упътвания в опаковката (член 59).

1.3.3. *Макети и образци*

Заявителят представя образец и/или макети на първичната и външната опаковка и за листовката с упътвания в опаковката на дадения лекарствен продукт.

▼M2

1.3.4. *Обобщения на характеристиките на продуктите, вече одобрени от държавите-членки*

Към административните данни се прилагат копия от всички обобщения на характеристиките на продукта, както е определено в членове 11 и 21, одобрени от държавите-членки, където е приложимо, заедно със списък на страните, в които е представено заявление за разрешение.

1.4. **Информация за експертите**

В съответствие с член 12, параграф 2 експертите трябва да представят подробни доклади от своите наблюдения върху документите и данните, които представляват документацията за разрешение за търговия, и в частност модули 3, 4 и 5 (химична, фармацевтична и биологична документация и съответно неклинична и клинична документация). От експертите се изисква да разгледат критичните точки, свързани с качеството на лекарствения продукт и проведените върху животни и хора изследвания, като съберат и представят всички данни, имащи значение за оценката.

За изпълнението на тези изисквания се представя цялостно обобщение за качеството, неклиничен обзор (данни от проведени върху животни изследвания), както и клиничен обзор, който се включва в модул 2 на документацията за заявлението за разрешение за търговия. В модул 1 се представя декларация, подписана от експертите, заедно с кратка автобиографична справка за тяхното образование, обучение и стаж по професията. Експертите имат подходяща техническа или професионална квалификация. Декларира се и професионалната връзка между експерта и заявителя.

1.5. **Специфични изисквания към различните типове заявления**

Специфичните изисквания към различните типове заявления са разгледани в част II от настоящото приложение.

1.6. **Оценка на риска за околната среда**

Когато е приложимо, заявленията за разрешения за търговия включват преглед на оценката на риска, в която се дава преценка относно възможните рискове за околната среда вследствие на използването и/или изхвърлянето на лекарствения продукт, както и предложения за подходящи разпоредби за етикетирането. Разглежда се рискът за околната среда, свързан с пускането на лекарствени продукти, съдържащи или състоящи се от генетично модифицирани организми (ГМО) по смисъла на член 2 от Директива 2001/18/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 12 март 2001 г. относно съзнателното освобождаване в околната среда на генетично модифицирани организми и за отмяна на Директива 90/220/ЕИО на Съвета ([1]).

Информацията, отнасяща се до риска за околната среда, се представя като допълнение към модул 1.

Информацията се представя съгласно разпоредбите на Директива 2001/18/ЕО, като се вземат предвид документите с ръководства, публикувани от Комисията във връзка с изпълнението на посочената директива.

Информацията се състои от:

— уводна част;

— копие от писменото/ите съгласие/я за съзнателно освобождаване на ГМО в околната среда с научноизследователски и развойни цели съгласно част Б от Директива 2001/18/ЕО;

— информацията, която се изисква съгласно приложения от II до IV към Директива 2001/18/ЕО, включително методи за откриване и идентифициране, както и уникалния код на ГМО, плюс всякаква допълнителна информация по отношение на ГМО или продукт, имащ значение за оценката на риска за околната среда.

([1]) ОВ L 106, 17.4.2001 г., стр. 1.

▼M2

— доклад за оценката на риска за околната среда (ОРОС), изготвен на базата на информацията, посочена в приложения III и IV към Директива 2001/18/ЕО и в съответствие с приложение II към Директива 2001/18/ЕО;

— като се вземе предвид горепосочената информация, както и ОРОС, заключение, което предлага подходяща стратегия за управление на риска, която, доколкото е свързана с ГМО и въпросния продукт, включва план за наблюдение след издаването на разрешение за търговия и определянето на всякакви специални подробности, които е необходимо да се включат в обобщението на характеристиките на продукта, в етикетирането и листовката с упътвания в опаковката;

— подходящи мерки за информиране на обществеността.

Включват се също подпис и печат на автора, сведения за образованието, обучението и стажа му по професията, както и декларация за отношенията между автора и заявителя.

2. МОДУЛ 2: ОБОБЩЕНИЯ

Този модул има за цел да направи обобщение на химичните, фармацевтичните и биологичните данни, неклиничните данни и клиничните данни, представени в модули 3, 4 и 5 от документацията за разрешение за търговия, както и да представи докладите/прегледите, описани в член 12 от настоящата директива.

Разглеждат се и се анализират критичните точки. Представят се обобщенията с фактите, заедно с табличните формати. В тези доклади се включват препратки към табличните формати или към информацията, която се съдържа в главната документация, представена в модул 3 (химична, фармацевтична и биологична документация), модул 4 (неклинична документация) и модул 5 (клинична документация).

Информацията, която се съдържа в модул 2, се представя в съответствие с формата, съдържанието и системата за номериране, посочени в том 2 от Бележката към заявителите. Обзорите и обобщенията отговарят на основните принципи и изисквания, установени по-долу в настоящия документ:

2.1. **Общо съдържание**

Модул 2 включва съдържание на научната документация, представена в модули от 2 до 5.

2.2. **Увод**

Представя се информация за фармакологичния клас, начина на действие и предлаганото клинично приложение на продукта, за който се иска разрешение за търговия.

2.3. **Цялостно обобщение за качеството**

В цялостното обобщение за качеството се представя преглед на информацията, свързана с химичните, фармацевтичните и биологичните данни.

Набляга се на ключовите критични параметри и въпроси, свързани с аспектите на качеството, а в случаите, в които не са били следвани съответните ръководства, се представя и съответната аргументация. Този документ следва обхвата и профила на съответните подробни данни, представени в модул 3.

2.4. **Обзор на неклиничните характеристики**

Изисква се пълна и критична оценка на неклиничната оценка на лекарствения продукт при животните/ин витро. Включват се и обсъждане и аргументация на стратегията за изпитванията и за отклоненията от съответните ръководства.

С изключение на биологичните лекарствени продукти се включва оценка на примесите и продуктите, които се получават при разпадането, заедно с тяхното потенциално фармакологично и токсикологично въздействие. Обсъждат се естествените последици от всякакви разлики в хиралността, химичната форма и вида примеси между съединението, което е използвано при неклиничните изследвания, и продукта, който ще бъде търгуван.

▼M2

Относно биологичните лекарствени продукти се прави оценка на сравнимостта на материала, използван в неклиничните изследвания, и лекарствения продукт, предназначен за търговия.

Всички нови ексципиенти са предмет на специална оценка по отношение на безвредността.

Характеристиките на лекарствения продукт се определят така, както е посочено в неклиничните изследвания, и се обсъждат последиците от изводите по отношение на безвредността на лекарствения продукт за предвиденото клинично приложение в хуманната медицина.

2.5. **Обзор на клиничните характеристики**

Клиничният преглед има за цел да представи критичен анализ на клиничните данни, включени в клиничното обобщение в модул 5. Представя се подходът към клиничната разработка на лекарствения продукт, с включен проект за критично изследване, свързаните с него решения, както и реализирането на изследванията.

Представя се кратък преглед на клиничните заключения, като се включват и важните ограничения, както и оценка за ползите и рисковете, която да се основава на изводите от клиничните изследвания. Изисква се и излагане на интерпретация относно начина, по който заключенията по ефикасността и безвредността подкрепят предложената доза и търсените показания, както и оценка на начина, по който обобщението на характеристиките на продукта и останалите подходи ще оптимизират ползите и ще избегнат рисковете.

Разясняват се въпросите относно ефикасността и безвредността, които се срещат в разработката и остават неразрешени.

2.6. **Обобщение на неклиничните характеристики**

Резултатите от фармакологичните, фармакокинетичните и токсикологичните изследвания, проведени върху животни/ин витро, се представят като фактология в писмени и таблични обобщения, които се излагат в следния ред:

— Увод

— Писмено фармакологично обобщение

— Таблично фармакологичното обобщение

— Писмено фармакокинетично обобщение

— Таблично фармакокинетично обобщение

— Писмено токсикологично обобщение

— Таблично токсикологично обобщение

2.7. **Обобщение на клиничните характеристики**

Представя се подробно фактологично обобщение на клиничната информация относно лекарствения продукт, включена в модул 5. Обобщението включва резултатите от биофармацевтичните изследвания, от клиничните фармакологични изследвания, както и от изследванията по клиничната ефикасност и безвредност. Изисква се и кратък обзор на отделните изследвания.

Резюмираната клинична информация се представя, като се спазва следният ред:

— Обобщение по биофармацевтиката и свързаните с нея аналитични методи

— Обобщение на клиничните фармакологични изследвания

— Обобщение по клиничната ефикасност

— Обобщение по клиничната безвредност

— Кратък обзор на отделните изследвания

▼**M2**

3. МОДУЛ 3: ХИМИЧНА, ФАРМАЦЕВТИЧНА И БИОЛОГИЧНА ИНФОРМАЦИЯ ОТНОСНО ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ХИМИЧНИ И/ИЛИ БИОЛОГИЧНИ АКТИВНИ ВЕЩЕСТВА

3.1. **Формат и представяне**

Общият профил на модул 3 е следният:

— Съдържание

— Изложение на данните

— *Активно вещество*

Общи сведения

— Номенклатура

— Структура

— Общи свойства

Производство

— Производител/и

— Описание на производствения процес и производствения контрол

— Контрол на материалите

— Контрол на критичните фази и междинните продукти

— Утвърждаване и/или оценяване на процеса

— Развитие на производствения процес

Характеристика

— Поясняване на структурата и на други характеристики

— Примеси

Контрол върху активното вещество

— Спецификация

— Аналитични процедури

— Утвърждаване на аналитичните процедури

— Анализи на партидата

— Аргументация на спецификацията

Референтни стандарти или материали

Система за запушване на съдовете

Устойчивост

— Обобщение по устойчивостта и заключения

— Протокол за устойчивостта след одобрението и ангажименти по отношение на устойчивостта

— Данни за устойчивостта

— *Краен лекарствен продукт*

Описание и състав на лекарствения продукт

Фармацевтична разработка

— Съставки на лекарствения продукт

— Активно вещество

— Ексципиенти

— Лекарствен продукт

— Разработка на формулата

— Излишъци

— Физикохимични и биологични свойства

— Развитие на производствения процес

— Система за запушване на съдовете за съхранение

— Микробиологични характерни свойства

— Съвместимост

▼**M2**

Производство

— Производител/и

— Формула на партидата

— Описание на производствения процес и контрола на производството

— Контрол върху критичните фази и междинните продукти

— Утвърждаване и/или оценяване на процеса

Контрол върху ексципиентите

— Спецификации

— Аналитични процедури

— Утвърждаване на аналитичните процедури

— Аргументация на спецификациите

— Ексципиенти с човешки и животински произход

— Нови ексципиенти

Контрол върху готовия лекарствения продукт

— Спецификация/и

— Аналитични процедури

— Утвърждаване на аналитичните процедури

— Анализи на партидите

— Характеристика на примесите

— Аргументация на спецификациите

Референтни норми и материали

Система за запушване на съдовете за съхраняване на продукта

Устойчивост

— Обобщение по устойчивостта и заключения

— Протокол за устойчивостта след одобрението и ангажименти по отношение на устойчивостта

— Данни за устойчивостта

— *Допълнения*

— Съоръжения и оборудване (само за биологичните лекарствени продукти)

— Оценка на безвредността при случайно привнесени вещества

— Ексципиенти

— *Допълнителна информация за Европейската общност*

— Схема за утвърждаване на проекта за лекарствения продукт

— Терапевтичен механизъм

▼M2

— Сертификат/и за годност

— Лекарствени продукти, в чийто производствен процес се включват или се използват материали от животински и/или човешки произход (процедура TCE)

— Библиографска справка

3.2. **Съдържание: основни принципи и изисквания**

(1) Химичните, фармацевтичните и биологичните данни, които се представят, включват по отношение на активното/ите вещество/а и по отношение на готовия лекарствен продукт всички необходими сведения относно: разработването, производствения процес, характеристиките и свойствата, операциите и изискванията по контрола на качеството и устойчивостта, както и описание на състава и представяне на готовия лекарствения продукт.

(2) Представят се два основни комплекта документация – относно активното/ите вещество/а и съответно относно готовия лекарствен продукт.

(3) Освен това в настоящия модул се представя подробна информация относно изходните материали и суровините, използвани по време на операциите по производството на активното/ите вещество/а и на ексципиентите, включени във формулата на готовия лекарствен продукт.

(4) Всички процедури и методи, използвани за производството и контрола на активното вещество и готовия лекарствен продукт, се описват с достатъчно подробности, така че да се даде възможност те да бъдат повторени по време на контролните изпитвания, провеждани по искане на компетентните власти. Всички изпитателни процедури отговарят на състоянието на научния прогрес към момента на провеждането им и подлежат на утвърждаване. Представят се и резултатите от изследвания по утвърждаването. При изпитателните процедури, включени в Европейската фармакопея, това описание се замества с подходяща подробна библиографска справка с препратки към монографията/ите и общите глави.

(5) Монографиите от Европейската фармакопея са приложими към всички вещества, препарати и фармацевтични форми, които са включени в нея. По отношение на останалите вещества всяка държава-членка може да изисква да се спазва собствената ѝ фармакопея.

Въпреки това там, където даден материал в Европейската фармакопея или във фармакопеята на държава-членка е изготвен по метод, при който е възможно да се оставят примесите, които не се контролират в монографията по фармакопеята, тези примеси и максимално допустимите им равнища трябва да се декларират и трябва да се опише подходяща процедура за изпитване. В случаите, когато дадена спецификация, която е включена в монография от Европейската фармакопея или във фармакопеята на съответната държава-членка, може да се окаже недостатъчна за осигуряването на качеството на веществото, компетентните власти могат да поискат от титуляра на разрешението за търговия по-подходящи спецификации. Компетентните власти уведомяват властите, от чиято компетентност е въпросната фармакопея. Титулярът на разрешението за търговия представя данни по евентуално недостатъчните сведения, както и допълнително представените спецификации на органите, от чиято компетентност е въпросната фармакопея.

Когато в Европейската фармакопея са включени аналитични процедури, това описание се замества във всеки съответен раздел с подходяща подробна библиографска справка с препратки към монографията/ите и общата/ите глава/и.

▼M2

(6) В случаите, когато изходните материали, суровините, активното/ите вещество/а или ексципиентите не са описани нито в Европейската фармакопея, нито във фармакопеята на държава-членка, може да се приеме съответствие с монография от фармакопеята на трета страна. В такива случаи заявителят представя копие от монографията, придружено от потвърждение относно процедурите за анализ на данните, съдържащи се в монографията, както и от превод, където това е необходимо.

(7) Когато изходните материали, суровините, активното/ите вещество/а или инертните пълнители представлява предмет на монография от Европейската фармакопея, заявителят може да кандидатства за сертификат за годност, който, след като бъде издаден от Европейската дирекция по качеството на медикаментите, се представя в съответния раздел на настоящия модул. За тези сертификати за годност съгласно монография от Европейската фармакопея се счита, че заместват съответните данни от съответните секции, описани в настоящия модул. Производителят представя на заявителя писмено уверение, че производственият процес не е бил подлаган на изменения от момента на издаването на сертификата за годност от Европейската дирекция по качеството на медикаментите.

(8) С цел активното вещество да се дефинира по-добре, производителят или заявителят може да организира следното:

i) подробно описание на производствения процес,

ii) качествен контрол по време на производство, и

iii) утвърждаване на процеса,

което да бъде подадено от производителя на активното вещество като отделен документ направо до компетентните власти във вид на основна документация на активното вещество.

В такъв случай обаче производителят снабдява заявителя с всички данни, които могат да се окажат необходими на последния при поемане на отговорност за лекарствения продукт. Производителят потвърждава писмено на заявителя, че гарантира съгласуваността на качеството на отделните партиди и че няма да променя производствения процес или спецификациите, без да уведоми заявителя за това свое действие. Документите и данните в подкрепа на заявлението за такава промяна се представят на компетентните власти; тези документи и данни се представят също и на заявителя, когато те засягат откритата част от основната документация на активното вещество.

(9) Специалните мерки, засягащи предотвратяването на пренасяне на спонгиформни енцефалопатии (материали с произход от преживно животно): на всяка стъпка от производствения процес заявителят трябва да демонстрира съответствието на използваните материали с Ръководството относно минимизиране на риска от пренасяне на спонгиформната енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти и нейните актуализирани версии, публикувани от Комисията в *Официален вестник на Европейския съюз*. Демонстрирането на съответствие с гореспоменатото ръководство може да се извърши или като се представи (за предпочитане) сертификат за годност по отношение на съответната монография от Европейската фармакопея, издаден от Европейската дирекция по качеството на медикаментите, или като се предоставят научни данни, които да аргументират такова съответствие.

(10) По отношение на случайно привнесените вещества се представя информация, в която да се дава оценка на риска с оглед на потенциалното замърсяване със случайно привнесени вещества, независимо дали същите са с вирусен или невирусен характер така, както е формулирано в съответните ръководства, както и в съответната обща монография и обща глава от Европейската фармакопея.

▼M2

(11) Цялата специална апаратура и съоръжения, които могат да се ползват на който и да е етап от производствения процес и операциите по контрол над производството на лекарствения продукт, се описват подробно и по подходящ начин.

(12) Там, където е приложимо и необходимо, върху медицинската апаратура се поставя маркировка „CE“ съгласно изискванията на законодателството на Общността.

Специално внимание се отделя на следните избрани елементи:

3.2.1. *Активно/и вещество/а*

3.2.1.1. Обща информация и информация относно изходните материали и суровините

а) Информацията относно номенклатурата на активното вещество се представя, като се включат препоръчителните Международно непатентовано наименование (INN), наименование по Европейската фармакопея, ако е приложимо, химическо/и наименование/я.

Представят се също и структурната формула, включително относителната и абсолютната стереохимична формула, молекулната формула и относителната молекулна маса. Ако е подходящо, за биотехнологичните лекарствени продукти се представя схематичната аминокиселинна последователност и относителната молекулярна маса.

Представя се списък на физикохимичните и съответно другите свойства на активното вещество, включително биологичната активност при биологичните лекарствени продукти.

б) За целите на настоящото приложение под „изходен материал“ се разбира всяко вещество, от което се произвежда или извлича активно вещество.

За биологичните лекарствени продукти под „изходен материал“ се разбира всяко вещество с биологичен произход, като например микроорганизми, органи и тъкани както с растителен, така и с животински произход, клетки или течности (включително кръв и плазма) с хуманен или животински произход, както и биотехнологични клетъчни конструкции (клетъчни субстрати, рекомбинирани или нерекомбинирани, включително първични клетки

Биологичният лекарствен продукт е продукт, чието активно вещество е биологично вещество. Биологичното вещество е вещество, което се произвежда или извлича от биологичен източник и за чиято характеристика и за определянето на чието качество се провежда комбинация от физико—химико—биологични изпитвания, заедно с производствения процес и контрола върху него. За биологични лекарствени продукти се считат следните: имунологични лекарствени продукти и лекарствени продукти – производни от човешката кръв и човешката кръвна плазма, определени в член 1, параграфи 4 и 10; лекарствените продукти, обхванати от част А от приложението към Регламент (ЕИО) № 2309/93; лекарствените продукти за усъвършенствана терапия, както са определени в част IV от настоящото приложение.

Всички останали вещества, които се използват за производство или извличане на активно/и вещество/а, но от които това активно вещество не е пряко производно, като например реагентите, средите за клетъчните култури, серум от телешки ембриони, адитиви и буфери, които се използват в хроматографията и т.н., са известни като суровини.

3.2.1.2. Процес на производство на активното/ите вещество/а

а) Описанието на производствения процес на активното/ите вещество/а представлява ангажиментът, който се поема от заявителя по отношение на производството. За да се опишат адекватно производственият процес и управлението на този процес, следва да се представи подходяща информация съгласно ръководствата, публикувани от агенцията.

▼M2

б) Всички материали, необходими за целите на производството на активно/и вещество/а, се представят във вид на списък, като се определя мястото на всеки материал в производствения процес. Представя се информация относно качеството и контрола върху тези материали. Представя се и информация, показваща, че материалите отговарят на стандартите, съответстващи на тяхното планирано приложение.

Представя се списък на суровините, както и документация относно качеството и контрола на тези материали.

Посочват се също и името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всички производствени мощности, включени в производствения процес и изпитванията.

в) Относно биологичните лекарствени продукти се прилагат следните допълнителни изисквания:

Описват се и се документират произходът и историята на изходните материали.

Относно специалните мерки за предотвратяване пренасянето на спонгиформни енцефалопатии по животните, заявителят следва да покаже, че активното/ите вещество/а отговаря на Препоръката относно минимизиране на риска от пренасяне на спонгиформната енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти и нейните актуализирани версии, публикувани от Комисията в *Официален вестник на Европейския съюз.*

Когато се използват клетъчни банки, за клетъчните характеристики се показва, че не са претърпели изменения при преходното ниво, използвано за производството и понататък.

Семенните материали, клетъчните банки, контейнерите с плазма или серум и там, където е възможно, материалите, на които те са производни, се подлагат на изпитване за случайно привнесени вещества.

Ако присъствието на потенциално патогенни случайно привнесени вещества е неизбежно, съответният материал се използва само след като претърпи допълнителна обработка, която да гарантира елиминирането и/или дезактивирането им, което подлежи на потвърждаване.

Когато това е възможно, производството на ваксини се основава на система от серии семена и на установени клетъчни банки. Що се отнася до бактерийните и вирусните ваксини, характеристиките на инфектиращия агент се демонстрират върху семената. Освен това устойчивостта на характеристиките на отслабване при живите ваксини се демонстрират върху семената; ако това доказателство не се окаже достатъчно, характеристиките на отслабване се демонстрират също и на етап производство.

За лекарствените продукти, производни от човешка кръв или кръвна плазма, в съответствие с разпоредбите, формулирани в част III от настоящото приложение, се описват и се документират произходът и критериите за събиране, транспортиране и съхраняване на изходния материал.

Описват се производствените мощности и съоръжения.

г) Изпитванията и критериите за приемане на всеки важен етап, сведенията относно качеството и контрола върху междинните вещества, както и процесът на даване на потвърждение и/или оценка се осъществяват по подходящ начин.

д) Ако присъствието на потенциално патогенни случайно привнесени вещества е неизбежно, съответният материал се използва само след като претърпи допълнителна обработка, която да гарантира елиминирането и/или дезактивирането им, за което се получава и потвърждение в раздела, отнасящ се до оценката на вирусната безвредност.

▼M2

е) Представя се описание и обсъждане на по-важните изменения по отношение на производствения процес при разработката и/или на обекта, в който се произвежда активното/ите вещество/а.

3.2.1.3. Характеристика на активното/ите вещество/а

Представят се данни, разясняващи структурата и останалите характеристики на активното/ите вещество/а.

Представя се потвърждение по отношение на структурата на активното/ите вещество/а въз основа на физикохимични и/или имунологично-химични и/или биологични методи, както и информация относно примесите.

3.2.1.4. Контрол върху активното/ите вещество/а

Представя се подробна информация по спецификациите, използвани за рутинен контрол на активното/ите вещество/а, аргументация в полза на избора на тези спецификации, методи на анализ и тяхното потвърждение.

Представят се резултатите от осъществените проверки върху отделни партиди, произведени по време на разработването.

3.2.1.5. Референтни стандарти или материали

Референтните препарати и стандарти се определят и описват подробно. Когато е необходимо, се използват справочни химични и биологични материали от Европейската фармакопея.

3.2.1.6. Система от съдове и запушване на съдовете за съхраняване на активното/ите вещество/а

Представя се описание на системата от съдове и запушване на съдовете за съхраняване на активното/ите вещество/а.

3.2.1.7. Устойчивост на активното/ите вещество/а

а) Резюмират се видовете проведени изследвания, използваните протоколи и резултатите от изследванията.

б) В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията по устойчивостта, включително сведенията от процедурите за анализ на данните, използвани за генериране на данни, както и утвърждаването на тези процедури.

в) Представя се протокол по устойчивостта след издаване на разрешението, както и ангажимент по отношение на устойчивостта.

3.2.2. *Готов лекарствен продукт*

3.2.2.1. Описание и състав на готовия лекарствен продукт

Представят се описание на готовия лекарствен продукт и неговия състав. Сведенията включват описание на фармацевтичната форма и състава на всички съставки на готовия лекарствен продукт, тяхното количество на база единица, както и функциите на съставките на:

— активното/ите вещество/а

— съставката/ите на ексципиентите, независимо от тяхното естество и използвано количество, включително оцветителите, консервантите, спомагателните вещества, стабилизиращите вещества, сгъстителите, емулгаторите, овкусителите и ароматизиращите вещества и др.,

— съставките, предназначени за поглъщане или прилагане по друг начин на пациента, от външния слой покритие на лекарствените продукти (твърди капсули, меки капсули, капсули с анално приложение, филм—таблети и др.),

▼M2

— тези подробности се придружават от всякакви необходими данни, засягащи вида съд и където това е необходимо, начина на запушване на тези съдове, заедно с подробности за механизмите, с които лекарственият продукт ще се използва или прилага и които ще придружават самия лекарствен продукт.

„Обичайната терминология“, която трябва да се използва за описание на съставките на лекарствените продукти, независимо от приложението на останалите разпоредби на член 8, параграф 3, буква в), означава:

— по отношение на веществата, включени в Европейската фармакопея, или ако не са включени, във фармакопеята на някоя от държавите-членки, основното наименование в заглавието на въпросната монография с препратка към посочената фармакопея,

— по отношение на останалите вещества, международните непатентовани наименования (INN), препоръчани от Международната здравна организация, или ако не е възможно – точното научно обозначение; веществата, които нямат международни нетърговски имена (INN) или точно научно обозначение, се описват в справка, в която се включва начинът на тяхното приготвяне, от какво са приготвени, какви добавки са включени и ако е необходимо – други важни подробности,

— по отношение на оцветителите – обозначение с код „Е“, дадено им в Директива 78/25/ЕИО на Съвета от 12 декември 1977 г. за сближаване на правилата на държавите-членки по отношение на оцветителите, разрешени за използване в лекарствените продукти ([1]) и/или Директива 94/36/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 30 юни 1994 г. относно цветовете за използване в хранителни продукти ([2]).

С цел представяне на „количествения състав“ на активното/ите вещество/а на готовите лекарствени продукти е необходимо, в зависимост от фармацевтичната форма, за всяко активно вещество да се посочат: масата или броят единици биологична активност, или единици за доза, или за единица маса, или за единица обем.

Активнотите вещества, представени под формата на съединения или производни, се обозначава/т количествено чрез общата му/им маса и ако е необходимо или важно – чрез масата активно вещество или вещества на молекулата.

За лекарствените продукти, съдържащи активно вещество, което е предмет на заявление за разрешение за търговия на територията на която и да е от държавите-членки за първи път, количествената справка за активното вещество, което представлява сол или хидрат, е изразена систематизирано чрез масата на активното вещество или вещества на молекулата. Всички лекарствени продукти, получили впоследствие разрешение в държавите-членки, разполагат със справка, в която количественият състав за едно и също активно вещество е отразен по един и същи начин.

Единиците за биологична активност се използват за вещества, които не могат да се дефинират молекулярно. Когато дадена международна единица за биологична активност е определена от Международната здравна организация, се използва именно тази единица. Когато дадена международна единица за биологична активност не е определена, единиците за биологична активност се изразяват по такъв начин, че да представят недвусмислена информация относно активността на веществата посредством използване, където е приложимо, на единиците от Европейската фармакопея.

([1]) ОВ L 11, 14.1.1978 г., стр. 18.
([2]) ОВ L 237, 10.9.1994 г., стр. 13.

▼M2

3.2.2.2. Фармацевтична разработка

Тази глава се посвещава на информацията относно развойните изследвания, които се провеждат с цел да се установи, че формата на дозировката, формулата, производственият процес, системата за запушване на съдовете, микробиологичните свойства и указанията за приложение са подходящи за планираното приложение, указано в документацията на заявлението за разрешение за търговия.

Изследванията, описани в настоящата глава, се различават от обичайните контролни изпитвания, които се провеждат съгласно спецификациите. Определят се и се описват най-важните параметри на формулата и характерните свойства на процеса, които е възможно да повлияят на серийната възпроизводимост, действието на лекарствения продукт и качеството на лекарствения продукт. Към допълнителните подкрепящи данни, когато това е подходящо, се дават препратки към съответните глави от модул 4 (Доклади от неклиничните изследвания) и модул 5 (Доклади от клиничните изследвания) от документацията на заявлението за разрешение за търговия.

а) Документира се съвместимостта на активното вещество с инертните пълнители, както и ключовите физикохимични характеристики на активното вещество, които могат да повлияят на действието на готовия лекарствен продукт или на съвместимостта на различните активни вещества в случаите на комбинираните продукти.

б) Документират се ексципиентите и по-точно по отношение на съответните им функции и концентрация.

в) Представя се описание на разработването на готовия продукт, като се взема предвид предложеният начин на приемане и приложение.

г) Дава се потвърждение за всякакви излишъци във формулата/ите.

д) Що се отнася до физикохимичните и биологичните свойства, разглежда се и се документира всеки параметър, който има отношение към действието на готовия продукт.

е) Разглежда се изборът на производствен процес и усъвършенстването му, както и разликите между различните производствени процеси, които се използват за производството на базисните клинични серии, както и процесът, който се използва за производството на готовия лекарствен продукт.

ж) Документират се годността на съдовете и начинът им на запушване за целите на съхранението, транспортирането и използването на готовия лекарствен продукт. Може да се наложи да се разгледа възможното взаимодействие между лекарствения продукт и съда за съхранението му.

з) Микробиологичните свойства на дозиращата форма по отношение на нестерилните и стерилните продукти следва да отговарят на предписанията на Европейската фармакопея и се документират в съответствие с нея.

и) С цел да се представи подходяща подкрепяща информация за етикетирането, се документира съвместимостта на готовия лекарствен продукт с разредителя или дозиращото/ите устройство/а.

3.2.2.3. Процес на производство на готовия лекарствен продукт

а) Описанието на метода на производство, придружаващо заявлението за разрешение за търговия съгласно член 8, параграф 3, буква г), се изготвя по такъв начин, че да се даде подходящ кратък преглед на естеството на използваните операции.

▼M2

За тази цел се включва най-малко следното:

— посочват се различните етапи от производството, включително контрола на процеса и съответните критерии за приемане, така че да може да се направи оценка дали използваният за производството на фармацевтичната форма процес би могъл да доведе до противоположна промяна в съставките на продукта,

— в случаите, когато производството е с непрекъснат цикъл, се представят всички подробности, отнасящи се до предпазните мерки, които се използват за обезпечаване на хомогенността на готовия лекарствен продукт,

— експерименталните изследвания, които гарантират производствения процес, когато се използва нестандартен метод на производство или когато са от критично значение за продукта,

— по отношение на стерилните лекарствени продукти — данни относно процеса на стерилизация и/или асептичните процедури,

— подробна партидна формула.

Посочват се името, адресът и отговорността на всеки производител, включително подизпълнителите, както и всички производствени мощности, включени в производствения процес и изпитванията.

б) Включват се данни за контролните изпитвания на продукта, които могат да се проведат на междинен етап от производствения процес с оглед обезпечаването на последователността на производствения процес.

Тези изпитвания са от основно значение за проверката на съответствието на лекарствения продукт с формулата, когато по изключение даден кандидат предложи аналитичен метод за изпитване на готовия лекарствен продукт, който не включва количествен анализ на всички активни вещества (или на всички ексципиенти, които подлежат на същите изисквания като активните вещества).

Същото се отнася за случаите, в които контролът по качеството на готовия лекарствен продукт зависи от контролните изпитвания на самия производствен процес и особено когато лекарственият продукт по същество е дефиниран чрез метода си на приготвяне.

в) Представят се описанието, документацията и резултатите от валидиращите изследвания на най-важните етапи или най-важните количествени анализи, използвани в производствения процес.

3.2.2.4. Контрол върху ексципиентите

а) Изброяват се всички материали, необходими за производството на ексципиенти, като се посочва мястото на всеки един в производствения процес. Представя се информация относно качеството и контрола на тези материали. Представя се информация, която да показва, че материалите отговарят на нормите, приети по отношение на тяхното приложение.

Оцветителите при всички случаи отговарят на изискванията на Директиви 78/25/ЕИО и/или 94/36/ЕО. Освен това оцветителите отговарят на изискванията на Директива 95/45/ЕО на Съвета, както е изменена.

б) За всеки ексципиент се представят подробни спецификации. Процедурите за анализ на данните се описват и се утвърждават надлежно.

в) Специално внимание се отделя на ексципиентите с хуманенен или животински произход.

▼M2

По отношение на специалните мерки за предотвратяване пренасянето на спонгиформни енцефалопатии с животински произход заявителят представя аргументация също и за ексципиентите, от която да следва, че лекарственият продукт е произведен в съответствие с Ръководството относно минимизиране на риска от пренасяне на спонгиформната енцефалопатия по животните чрез лекарствени продукти и нейните актуализирани версии, публикувани от Комисията в *Официален вестник на Европейския съюз.*

Аргументация в полза на съответствието с горепосоченото указание може да се постигне или чрез представяне на сертификат за годност съгласно съответната монография относно пренасянето на спонгиформни енцефалопатии от Европейската фармакопея (за предпочитане), или чрез представяне на научни данни в потвърждение на такова съответствие.

г) Нововъведени ексципиенти

Относно ексципиента/ите, който/които се използва/т за първи път по отношение на даден лекарствен продукт или се отличава/т с нов начин на приложение, се описват в пълни подробности производството, характеристиката и контролът с препратки към данните за безвредността – както клинични, така и неклинични, като се спазва гореспоменатият формат по отношение на активното вещество.

Представя се документ, който съдържа подробни химични, фармацевтични и биологични сведения. Тези сведения се представят в същия ред, в който е представена и главата, посветена на активното/ите вещество/а в модул 3.

Информацията относно нововъведените ексципиенти може да се представи като самостоятелен документ, изготвен във формата, описан в предходните параграфи. Когато заявителят и производителят на ексципиенти не съвпадат, въпросният отделен документ следва да бъде предоставен за ползване на заявителя, който да може да го представи на компетентните власти.

В модул 4 от документацията се представя допълнителна информация по изследванията на токсичността.

В модул 5 се представят клиничните изследвания.

3.2.2.5. Контрол върху готовия лекарствен продукт

За контрола върху готовия лекарствен продукт се представя серия от готовия лекарствен продукт, която включва всички единици от дадена фармацевтична форма, които са изработени от едно и също изходно количество материал и са преминали през едни и същи серии производство и/или процедури по стерилизиране, или в случаите с непрекъснатия производствен цикъл – всички единици са произведени в един и същи отрязък от време.

Освен ако няма подходящо основание за друго, максимално допустимото отклонение в съдържанието на активното вещество на готовия лекарствен продукт не превишава ± 5 % в момента на излизане от цеха за производство.

Представя се подробна информация по спецификациите, аргументация относно избора (пускане и трайност в неотворен вид), методите за анализ и тяхното потвърждение.

3.2.2.6. Референтни стандарти или материали

Референтните препарати и нормите, които се използват за изпитване на готовия лекарствен продукт, се определят и описват подробно, ако не са предварително представени в раздела, отнасящ се до активното вещество.

▼M2

3.2.2.7. Система съдове и затваряне на съдовете за съхраняване на готовия лекарствен продукт

Представя се описание на системата съдове и затваряне на съдовете за съхраняване на готовия лекарствен продукт, включително идентичността на всеки материал за изработване на непосредствената опаковка. Спецификациите включват описание и идентификация. Там където е подходящо, се включват методи, невключени във фармакопеята (с потвърждение).

Относно нефункционалните външни опаковъчни материали се представя само кратко описание. Относно функционалните външни опаковъчни материали се представя и допълнително описание.

3.2.2.8. Устойчивост на готовия лекарствен продукт

а) Обобщават се видовете проведени изследвания, използваните протоколи и резултатите от изследванията;

б) В подходящ формат се представят подробните резултати от изследванията по устойчивостта, включително сведения относно процедурите за анализ на данните, използвани при генерирането на данни и потвърждаването на тези процедури; относно ваксините – когато е необходимо, се представят сведения за кумулативната устойчивост;

в) Представя се протокол за устойчивостта след разрешението и ангажименти по отношение на устойчивостта.

4. МОДУЛ 4: НЕКЛИНИЧНИ ДОКЛАДИ

4.1. **Формат и представяне**

Общото съдържание на модул 4 е, както следва:

— Съдържание

— Доклади от изследванията

  — *Фармакология*

    — Първична фармакодинамика

    — Вторична фармакодинамика

    — Фармакология на безвредността

    — Фармакодинамични взаимодействия

  — *Фармакокинетика*

    — Аналитични методи и потвърждаващи доклади

    — Абсорбция

    — Разпространение

    — Обмяна на веществата

    — Отделяне

    — Фармакокинетични взаимодействия (неклинични)

    — Други фармакокинетични изследвания

  — *Токсикология*

    — Токсичност на единична доза

    — Токсичност на повторна доза

    — Генотоксичност

      — Ин витро

      — Ин виво (включително допълнителните токсикокинетични оценки)

    — Канцерогенност

      — Дългосрочни изследвания

      — Краткосрочни и средносрочни изследвания

▼M2

— Други изследвания

— Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

— Плодовитост и ранно ембрионално развитие

— Развитие на зародиша и плода

— Пренатално и постнатално развитие

— Изследвания, при които на плода (млади животни) е дадена доза и/или е направена по-нататъшна оценка

— Местна поносимост

— *Други изследвания на токсичността*

— Антигени

— Имунна токсичност

— Механистични изследвания

— Зависимост

— Метаболити

— Примеси

— Други

— Библиография

4.2. **Съдържание: основни принципи и изисквания**

Специално внимание се отделя на следните избрани елементи:

(1) Фармакологичните и токсикологичните изпитвания трябва да покажат:

а) потенциалната токсичност на продукта и всякакви опасни и нежелателни токсични въздействия, които могат да възникнат в предложените условия на приложение при хора; тези въздействия следва да бъдат оценени по отношение на съответните патологични прояви;

б) фармакологичните свойства на продукта в тяхната количествена и качествена връзка с предложеното приложение при хората. Всички резултати трябва да са надеждни и да са с всеобщо приложение. Когато е подходящо, се използват математически и статистически способи за проектиране на експериментални методи и за оценка на резултатите.

Освен това на клиничните специалисти е необходимо да се предоставят сведения за терапевтичния и токсикологичния потенциал на продукта.

(2) За биологичните лекарствени продукти, например имунологичните лекарствени продукти и лекарствените продукти, производни от човешката кръв и кръвна плазма, изискванията на настоящия модул може да трябва да бъдат приспособени за отделните продукти; следователно заявителят представя аргументация на програмата за изпитванията, която ще се провежда.

При установяването на програмата за изпитванията следва да се вземе предвид следното:

всички изпитвания, при които се изисква многократно прилагане на лекарствения продукт, се проектират с оглед на възможното индуциране на антитела и възможното взаимодействие с тях;

изследване на репродуктивната функция, на ембрионалната токсичност/ токсичността при плода, на мутагенния потенциал и на канцерогенния потенциал. Когато се появят съмнения относно съставките извън активното/ите вещество/а, изследването може да се замени с утвърждаване на тяхното премахване.

▼M2

(3) Токсикологията и фармакокинетиката на ексципиентите, използвани за първи път в областта на фармацевтиката, се подлагат на проучвания.

(4) Когато съществува вероятност от значително разграждане по време на престой на склад на лекарствения продукт, се взема под внимание и токсикологията на продуктите от разграждането.

4.2.1. *Фармакология*

Фармакологичното изследване следва две различни линии на подход:

— първо, действията, имащи отношение към предложеното терапевтично приложение, се подлагат на адекватно проучване и се описват. Когато е възможно, се прилага признат и утвърден количествен анализ както ин виво, така и ин витро. Новите експериментални методи се описват толкова подробно, че да се даде възможност за тяхното многократно повторение. Резултатите се представят количествено, като се използват например криви на ефекта при различните дози, времеви криви и т.н. Когато е възможно, се правят сравнения с данните, свързани с дадено вещество или вещества с подобно терапевтично действие.

— Второ, заявителят проучва потенциалните нежелателни фармакодинамични ефекти върху физиологичните функции. Тези проучвания се провеждат с предварително разкриване на терапевтичната гама. Експерименталните методи се описват подробно, освен ако не представляват отработени стандартни процедури, така че да се даде възможност за тяхното многократно повторение, като изследователят се задължава да установи тяхната валидност. Изследва се всяко съмнение за изменение на реакции, възникнали в резултат от многократното прилагане на веществото.

Относно фармакодинамичното взаимодействие на лекарствения продукт се провеждат изпитвания на комбинации на активни вещества, които се налагат или във връзка с предпоставки от фармакологичен характер, или във връзка с показания за терапевтичното действие на тези вещества. В първия случай фармакодинамичното изследване показва взаимодействията, които биха могли да придадат на комбинация значение за терапевтичното приложение. Във втория случай, когато за комбинацията се търси научна аргументация за терапевтично експериментиране, с изследването се определя дали очакваните от комбинацията ефекти могат да се демонстрират върху животни, както и дали е възможно поне да се изследва значението на всякакви съпътстващи ефекти.

4.2.2. *Фармакокинетика*

Фармакокинетиката означава изучаване съдбата на активното вещество, на неговите метаболити в организма, и покрива изучаването на абсорбцията, разпределението, обмяната на веществата (биотрансформацията им) и отделянето на тези вещества.

Изучаването на тези различни фази може да се провежда главно посредством физични, химични и евентуално биологични методи, както и посредством наблюдение на действителната фармакодинамична дейност на самото вещество.

Информацията относно разпределението и елиминирането е необходима във всички случаи, когато такива данни се оказват незаменими за определянето на дозировката при хора, както и по отношение на химико-терапевтичните вещества (антибиотици и т.н.) и веществата, чието приложение зависи от техните нефармакодинамични въздействия (например многобройни диагностични агенти и др.).

Изследвания ин витро също могат да се провеждат, като се извлича полза от предимството при използването на човешки материал за сравнение с животински материал (например свързването на белтъчините, обмяната на веществата, взаимодействието между различните лекарства).

▼**M2**

Необходимо е фармакокинетично проучване на всички фармакологично активни вещества. При новите комбинации между известни вещества, които са били изследвани в съответствие с предписанията на настоящата директива, може да не се изискват фармакокинетични изследвания, ако изпитванията на токсичността и терапевтичните експерименти оправдават тяхното пропускане.

Фармакокинетичната програма се разработва така, че да позволява сравнение и екстраполиране между човешкия и животинския материал.

4.2.3. *Токсикология*

а) Токсичност при единична доза

Изпитването на токсичността на единична доза означава количествено и качествено проучване на токсичните реакции, които е възможно да възникнат вследствие на единично приложение на активното/ите вещество/а, съдържащо/и се в лекарствения продукт, в пропорциите и физикохимичното състояние, в което то/те се съдържа/т в действителния продукт.

Изпитванията на токсичността на единична доза задължително се провеждат съгласно съответните ръководства, публикувани от агенцията.

б) Токсичност на многократна доза

Изпитванията на токсичността на многократна доза имат за цел да разкрият всички физиологични и/или анатомо-патологични изменения, които възникват при многократното приложение на активното вещество или комбинацията от активни вещества при изследване, както и да се определи взаимовръзката между тези изменения и дозирането.

Като цяло е желателно да се изпълнят две изпитвания – едното краткосрочно, с продължителност до четири седмици, а другото – дългосрочно. Продължителността на последното зависи от условията на клиничното приложение. Целта му е да покаже възможните странични ефекти, на които следва да се обърне внимание по време на клиничните изследвания. Продължителността се определя в съответните ръководства, публикувани от агенцията.

в) Генетична токсичност

Целта на изследването на мутагенния и кластогенния потенциал е да се разкрият възможните изменения вследствие на въздействието на дадено вещество върху генетичния материал на хора или клетки. Мутагенните вещества могат да представляват опасност за здравето, при положение че излагането на мутаген носи в себе си риска от индуциране на бактериална мутация с възможни наследствени нарушения, както и риска от соматични мутации, включително такива, които водят до рак. Тези изследвания са задължителни за всички нови вещества.

г) Канцерогенност

Обикновено се изисква провеждането на изпитвания за разкриване на канцерогенни ефекти:

1. Тези изследвания се провеждат по отношение на всеки лекарствен продукт, за който се очаква, че ще се прилага клинично за по-продължителен период от време от живота на пациента, независимо дали приложението ще е непрекъснато или многократно и с периодично естество.

2. Тези изследвания са препоръчителни за някои лекарствени продукти, в случай че възникне съмнение относно възможния им канцерогенен потенциал, например от продукт от същата категория или подобна структура, или от свидетелство от изследвания на токсичността при многократно приложение.

▼M2

3. Не е необходимо де се провеждат изследвания с несъмнено генно-токсични съставки, след като се предполага, че същите представляват канцерогени, които се предават от вид на вид и представляват опасност за човека. Ако се планира такъв лекарствен продукт да се прилага хронично върху хора, е възможно да се окаже необходимо провеждането на хронично изследване с цел на ранен стадий да се разкрие възможен ефект на образуване на тумори.

д) Репродуктивна токсичност и токсичност на развитието

Посредством подходящи изпитвания се провежда изследване на възможното разстройство на мъжката или женската репродуктивна функция, както и на вредните въздействия върху потомството.

Тези изпитвания включват изследвания относно въздействието върху мъжката или женската репродуктивна функция, изследвания върху токсичните и тератогенните ефекти на всички стадии на развитие от зачатието до половата зрялост, като се включват и латентните ефекти, когато лекарственият продукт във фаза проучване е приложен на женски индивид по време на бременност.

В случай на пропускане на тези изследвания се представя подходяща аргументация.

В зависимост от посоченото приложение на лекарствения продукт е възможно да се изискват и допълнителни изследвания по отношение на развитието на плода по време на приложението на лекарствения продукт.

Обикновено се провеждат изследвания върху токсичността при зародиша и плода на два вида бозайници, единият от които следва да не е гризач. Провеждат се перинатални и постнатални изследвания върху поне един вид бозайник. Ако за метаболизма на лекарствения продукт при даден биологичен вид е известно, че е подобен на метаболизма при човека, желателно е този вид също да бъде включен. Желателно е също и единият от видовете да е същият, като при провеждането на изследванията на токсичността при многократно прилагане на дозата.

Състоянието на научните познания към момента, когато се представят изследванията, също се взема под внимание, когато се определя проектът за изследванията.

е) Местна поносимост

Целта на изследванията на местната поносимост е да установи с положителност дали лекарствените продукти (включително активнотите вещества и ексципиентите) се понасят от местата в организма, в които те могат да встъпят в контакт с лекарствения продукт след неговото клинично прилагане. Стратегията на изпитванията е такава, че всички механични ефекти от приложението на лекарствения продукт, както и чисто физикохимичното му действие, могат да се отличават от токсикологичните и фармакодинамичните.

Изпитването на местната поносимост към даден препарат се извършва, след като се премине през предварителна подготовка за приложение спрямо хора, като при лечението на контролната/ите група/и се използва носител и/или ексципиенти. Когато е необходимо, се включват вещества за положителен контрол/референтни вещества.

Разработването на изпитвания на местната поносимост (избор на биологични видове, продължителност, честота и път на прилагане, дозировка) зависи от начина, по който ще бъде изследван проблемът и от предложените условия за прилагане в клиничната практика. Там, където е подходящо, се изпълнява реверсивност на локалните нарушения.

Изследванията върху животни могат да се заменят с утвърдени изпитвания ин витро, при положение че резултатите от изпитванията са със сравнимо качество и полза за целите на оценката на безвредността.

▼**M2**

Относно химикалите, които се прилагат кожно (например дермално, анално, вагинално), се дава оценка на потенциала на осезанието в поне една от изпитните системи, които са на разположение в момента (количествен анализ при морското свинче или количествен анализ на локалните лимфни възли).

5. МОДУЛ 5: ДОКЛАДИ ОТ КЛИНИЧНИТЕ ИЗСЛЕДВАНИЯ

5.1. **Формат и представяне**

Общото съдържание на модул 5 е, както следва:

— Съдържание за докладите от клиничните изследвания

— Таблично изброяване на всички клинични изследвания

— Доклади от клиничните изследвания

— *Доклади от биофармацевтичните изследвания*

— Доклади от изследванията на биофармацевтичните запаси

— Сравнителни доклади от изследванията на биофармацевтичните запаси и биоеквивалентността

— Доклад по изследването на корелацията ин витро–ин виво

— Доклади по биоаналитичните и аналитичните методи

— *Доклади, отнасящи се до фармакокинетиката с използване на човешки биоматериали*

— Доклади от изследванията на свързването на плазмените белтъчини

— Доклади от изследванията на хепатитния метаболизъм и взаимодействие

— Доклади от изследванията с използване на други видове човешки биоматериали

— *Доклади от човешките фармакокинетични изследвания*

— Доклади от изследванията на фармакокинетиката на здрави субекти и първоначалната поносимост

— Доклади от изследванията на фармакокинетиката на пациенти и първоначалната поносимост

— Доклади от изследванията на фармакокинетичния вътрешен фактор

— Доклади от изследванията на фармакокинетичния външен фактор

— Доклади от изследванията на фармакокинетиката на населението

— *Доклади от човешките фармакодинамични изследвания*

— Доклади от изследванията на фармакодинамиката и фармакокинетиката) фармакодинамиката на здрави субекти

— Доклади от изследванията на фармакодинамиката и фармакокинетиката) фармакодинамиката на пациенти

— *Доклади от изследвания на ефикасността и безвредността*

— Доклади от контролирани клинични изследвания, отнасящи се до съответното показание

▼**M2**

— Доклади от неконтролирани клинични изследвания

— Доклади от анализи на данни от повече от едно изследване, включително всички формални интегрирани анализи, метаанализи и сравнителни анализи

— Други доклади от изследвания

— *Доклади от опита, придобит след пускане на лекарствения продукт в продажба*

— Библиография

5.2. **Съдържание: основни принципи и изисквания**

Следва да се обърне специално внимание на следните избрани елементи:

а) Клиничните подробности, представени съгласно член 8, параграф 3, i) и член 10, параграф 1, трябва да дават възможност за съставянето на достатъчно обосновано и научно валидно становище дали лекарственият продукт отговаря на критериите за предоставяне на разрешение за търговия. Вследствие на това съществено изискване е резултатите от всички клинични изследвания да бъдат съобщени – били те благоприятни или неблагоприятни.

б) Клиничните изследвания трябва винаги да се предшестват от подходящи фармакологични и токсикологични изпитвания, които се провеждат върху животни съгласно изискванията в модул 4 от настоящото приложение. Изследователят трябва да се запознае със заключенията от фармакологичните и токсикологичните изследвания, следователно заявителят трябва да му предостави най-малко брошура, в която да са включени всички важни сведения, станали известни преди началото на клиничното изпитване, включително химичните, фармацевтичните и биологичните данни, токсикологичните, фармакокинетичните и фармакодинамичните данни при животните и резултатите от по-ранните клинични опити, снабдени с подходящи данни в подкрепа на естеството, мащаба и продължителността на предложения опит; пълните фармакологични и токсикологични доклади се представят при поискване. Относно материалите с хуманен или животински произход се използват всички налични средства с цел обезпечаване предотвратяването на предаване на заразни агенти преди началото на опита.

в) Титулярите на разрешение за търговия следва да разполагат с основните документи за клинични опити (включително формуляри за доклади по случаите), различни от медицинските документации на субекта, които да се съхраняват от притежателите на данните:

— най-малко 15 години след извършването или прекратяването на опита;

— или най-малко две години след получаването на последното разрешение за търговия в Европейската общност и когато не съществуват подадени или планирани заявления за разрешение за търговия в рамките на Европейската общност;

— или най-малко две години след прекратяването на клиничната разработка по продукта от изследването.

Медицинските документации на субекта следва да се задържат съгласно приложимото законодателство и в съответствие с максималния период от време, разрешен от болничното заведение, институция или частно здравно заведение.

Документите обаче се съхраняват за по-дълъг период от време, ако това се изисква от приложимите регулационни разпоредби или от споразумение със спонсора.

▼M2

Спонсорът или друг притежател на данните задържа всички останали документи, имащи отношение към опита, докато продуктът получи разрешение. Тази документация включва: протокола, включително обосновката, целите, статистическия проект и методологията на опита, заедно с условията, при които се провежда опитът, както и подробности от продукта на изследването, референтния лекарствен продукт и/или използваното плацебо; стандартните оперативни процедури; всички писмени становища от протокола, заедно с процедурите; брошурата на изследователя; доклад от всяко изследване на субект; окончателния доклад; сертификатите от проверки, ако има такива. Окончателният доклад се задържа от спонсора или от следващия притежател за срок от пет години след изтичането на срока на разрешението за лекарствения продукт.

Освен изпитванията, които се провеждат в рамките на Европейската общност, титулярът на разрешение за търговия предприема всякакви други действия с цел архивиране на документацията съгласно разпоредбите на Директива 2001/20/ЕО и в изпълнение на подробните ръководства.

Всички промени в собствеността върху данните се документират.

Всички данни и документи се представят при поискване от съответните органи.

г) Подробностите от всеки клиничен опит трябва да съдържат достатъчно данни, които да дават възможност за даване на обективна оценка:

— протокола, включително обосновката, целите и статистическия проект и методологията на опита, заедно с условията, при които се изпълнява и подробности около използвания за изследване лекарствен продукт

— сертификати от одити, ако са на разположение

— списък на изследователите, като всеки изследовател фигурира с името си, адрес, ангажименти, квалификация, задължения в клиниката, държава, в която е проведено изследването, като информацията се събира за всеки пациент поотделно, включително формулярите за докладите по случаите за всеки субект на изследване

— заключителен доклад, подписан от изследователя, а в случаи на изследвания, провеждани в няколко изследователски центъра – от изследователите или от координатора (ръководителя) на изследванията.

д) Подробностите по клиничните изследвания, споменати по-горе, се предоставят на съответните компетентни власти. При сключването на договора си с компетентните власти обаче изследователят може да пропусне част от тази информация. Пълната информация се предоставя само при поискване.

В своите заключения по експерименталния материал изследователят изразява мнение относно безвредността на продукта при нормални условия на приложение, поносимостта на продукта, ефикасността му, както и всякакви други полезни сведения, свързани с показанията и противопоказанията, дозировката и средната продължителност на лечението, както и всякакви специални мерки, които да се вземат по време на лечението и клиничните симптоми при предозиране. При докладване на резултатите от изследвания, провеждани в няколко изследователски центъра, главният изследовател изразява в своите заключения становище относно безвредността и ефикасността на изследвания лекарствен продукт от името на всички изследователски центрове.

▼M2

е) Клиничните наблюдения за всяко изследване се обобщават, като се включва следното:

1) броят и полът на лекуваните субекти;

2) подборът и възрастовото разпределение на изследваните групи пациенти и сравнителните изпитвания;

3) броят предварително изтеглени от изследванията пациенти и причините за тяхното изтегляне;

4) там, където са проведени изследвания при горните условия, се посочва дали:

— не са били подложени на никакво лечение

— са получили плацебо

— им е даван друг лекарствен продукт с известно действие

— им е приложено лечение, различно от терапията с използване на лекарствени продукти

5) честотата на наблюдаваните странични реакции;

6) подробности относно пациентите от контингента с повишен риск, например хора в напреднала възраст, деца, бременни жени, жени с менструация, или такива, чието физиологично или патологично състояние налага специална преценка;

7) параметри или критерии за оценка на ефикасността и резултати по тези параметри;

8) статистическа оценка на резултатите, когато това се налага от проекта за опитите и намесените променливи фактори.

ж) Освен това изследователят винаги посочва своите наблюдения върху:

1) всички признаци на привикване, зависимост или трудности при отвикването на пациенти от лекарствения продукт;

2) всички наблюдавани взаимодействия с други едновременно прилагани лекарствени продукти;

3) критериите, определящи изключването на дадени пациенти от опитите;

4) всички смъртни случаи, настъпили по време на опита или в периода след него.

з) Подробностите, засягащи нова комбинация от лекарствени вещества, трябва да са идентични на тези, които се изискват за новите лекарствени продукти, като същевременно се привеждат основания в полза на безвредността и ефикасността на комбинацията.

и) Пълното или частичното пропускане на данни трябва да се обясни. Ако по време на опитите се получат някакви неочаквани резултати, трябва да се проведат и подложат на анализ по-нататъшни предклинични токсикологични и фармакологични изследвания.

й) Ако лекарственият продукт е предназначен за дългосрочно прилагане, се посочват подробности относно всички разновидности фармакологично действие, което се проявява след многократна употреба, както и установяване на дозировката при дългосрочна употреба.

5.2.1. *Доклади от биофармацевтичните изследвания*

Представят се докладите за биологичната годност, сравнителната биологична годност, докладите за биологичната еквивалентност, докладите от корелационните изследвания ин витро и ин виво, както и биоаналитичните и аналитичните методи.

Освен това там, където е необходимо, се прави оценка на биологичната пригодност, с цел да се покаже биологичната еквивалентност на лекарствените продукти, за които става дума в член 10, параграф 1, буква а).

▼**M2**

5.2.2. *Доклади по изследванията, свързани с фармакокинетиката с използване на човешки биологични материали*

По смисъла на настоящото приложение, под „хуманни биологични материали“ се разбират всякакви белтъчини, клетки, тъкани и други сродни материали, извлечени от човешки източници, които материали се използват ин витро и ин виво за оценка на фармакокинетичните свойства на лекарствените вещества.

Във връзка с това се представят доклади от изследванията по свързване на белтъчините в плазмата, хепатитния метаболизъм, както и изследванията върху взаимодействията на активното/ите вещество/а и изследвания по отношение на други видове човешки материали.

5.2.3. *Доклади от хуманните фармакокинетични изследвания*

а) На изследване подлежат следните характеристики:

— абсорбция (коефициент и степен),

— разпределение,

— обмяна на веществата,

— отделяне.

Описват се клинично значимите белези, включително реалните последици на кинетичните данни по отношение на режима на дозировката, особено при пациентите от рисковите групи, както и разликите между човека и животинските видове, използвани в предклиничните изследвания.

Освен стандартните многократни фармакокинетични изследвания на образците, фармакокинетичните анализи на населението, основани върху случайно взети отделни проби по време на клиничните изследвания, също могат да предизвикат въпроси относно приноса на външните и вътрешните фактори към разнообразието на връзката доза—фармакокинетични реакции. Представят се докладите по фармакокинетичните изследвания и изследванията на първоначалната поносимост при здрави индивиди и при пациенти, докладите по фармакокинетичните изследвания за оценка на ефектите на външните и вътрешните фактори, както и докладите от фармакокинетичните изследвания на населението.

б) Ако е прието лекарственият продукт да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, се посочват данни за проведените изпитвания на съвместното приложение, които да покажат възможно изменение на фармакологичното действие.

Фармакокинетичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества също се подлагат на изследване.

5.2.4. *Доклади от хуманните фармакодинамични изследвания*

а) Фармакодинамичното действие се представя в корелация с ефикасността, като тук се включва следното:

— връзката доза—реакция и факторът време,

— аргументация на дозировката и условия за приложението,

— начин на действие, ако е възможно.

Описва се фармакодинамичното действие, несвързано с ефикасността.

Демонстрирането на фармакодинамичните ефекти върху хора само по себе си не е достатъчно за аргументиране на изводите по отношение на някой отделно взет потенциален терапевтичен ефект.

б) Ако е прието лекарственият продукт да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, се дават подробности относно проведените изпитвания на съвместното приложение, които да покажат възможно изменение на фармакологичното действие.

▼M2

Фармакодинамичните взаимодействия между активното вещество и други лекарствени продукти или вещества също се подлагат на изследване.

5.2.5. *Доклади от изследванията на ефикасността и безвредността*

5.2.5.1. Доклади от контролираните клинични изследвания, отнасящи се до представеното показание

Като цяло клиничните изследвания се извършват по възможност във вид на „контролирани клинични изследвания“, рандомизират се по съответния начин спрямо плацебото и спрямо утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност; по отношение на какъвто и да било друг проект се дава аргументация. Лечението на контролните групи варира при отделните случаи, а също така зависи от решенията, които се вземат с оглед етиката и терапевтичната област; по такъв начин в някои случаи може се окаже по-подходящо да се сравни ефикасността на даден нов лекарствен продукт с тази на вече утвърден лекарствен продукт с доказана терапевтична стойност, отколкото да се сравнява с ефекта на плацебото.

(1) Доколкото това е възможно и особено при изследвания, при които не е възможно ефектът на продукта да се измери по обективен начин, се предприемат стъпки, които да предотвратят отклоненията, особено посредством методите на рандомизирането и затъмняването.

(2) Протоколът от изследването трябва да съдържа подробно описание на статистическите методи, които се използват, броя пациенти и причините за избора (включват се изчисления относно мощността на изследването), нивото на важност, както и описание на статистическата единица. Документират се взетите за предотвратяването на отклонението мерки, особено методите на рандомизирането. Включването на голям брой субекти в даден опит не се разглежда като адекватно заместване на добре проведен и контролиран опит.

Данните относно безвредността се разглеждат, като се вземат предвид ръководствата, публикувани от Комисията, като се обръща специално внимание на фактите, появили се в резултат от промяната в дозировката, както и в резултат от появата на необходимост от употреба на съпътстващо лекарство, някои сериозни странични реакции, явления, от които произтича оттегляне, както и смъртни случаи. Идентифицират се всички пациенти или групи пациенти, принадлежащи към контингента с повишен риск, като следва да се обърне специално внимание на потенциално уязвимите пациенти, чийто брой може да е незначителен, например деца, бременни жени, възрастни хора с крехко здраве, хора с отбелязани аномалии при обмяната на веществата или в отделителната система и т.н. Описват се последиците от оценката на безвредността по отношение на възможната употреба на лекарствения продукт.

5.2.5.2. Доклади от изследванията върху докладите от неконтролираните клинични изследвания на анализите на данните от повече от едно изследване и други доклади от клинични изследвания

Представят се такива доклади.

5.2.6. *Доклади от опита, придобит след получаване на разрешение за търговия*

Ако лекарственият продукт вече е получил разрешение в трети страни, при възможност се представя информация относно странични реакции спрямо съответния лекарствен продукт и лекарствените продукти, които съдържат същото активно/и вещество/а във връзка с дозировките.

▼M2

5.2.7. *Формуляри за доклади по отделни случаи и списъци с индивидуални пациенти*

Когато в съответствие със съответните ръководства, публикувани от агенцията, се предават формулярите за докладите по случаите и списъците с отделни пациенти, те се подреждат и представят в същия ред, в който са предадени и съответно заведени докладите по клиничните изследвания.

ЧАСТ II

СПЕЦИФИЧНА ДОКУМЕНТАЦИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ КЪМ НЕЯ

Някои лекарствени продукти притежават специфични свойства, които са от такъв характер, че е необходимо да се променят всички изисквания относно документацията за разрешение за търговия, формулирани в част I от настоящото приложение. С оглед на такива специфични ситуации заявителите се придържат към подходяща и изменена форма на представяне на документацията.

1. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ С УТВЪРДЕНО ЛЕЧЕБНО ПРИЛОЖЕНИЕ

За лекарствените продукти, чието/ито активно/и вещество/а има „утвърдено лечебно приложение“ по смисъла на член 10, параграф 1, буква а), ii), с призната ефикасност и приемливо равнище на безвредност, се прилагат следните специфични правила.

Заявителят представя модули 1, 2 и 3 така, както е описано в част I от настоящото приложение.

В модули 4 и 5 подробната научна библиография разглежда неклиничните и клиничните характеристики.

С цел да се демонстрира утвърдената употреба на лекарствения продукт, се прилагат следните специфични правила:

а) Факторите, които се вземат предвид с цел установяването на утвърдено лечебно приложение на съставки на лекарствени продукти са, както следва:

— времето, през което е използвано веществото,

— количествените аспекти на употребата на веществото,

— степента на научния интерес, предизвикан от употребата на веществото (отразен в научни издания), и

— еднозначността на научните оценки.

Следователно е възможно да са необходими различни периоди от време за установяването на утвърденото лечебно приложение на различните вещества. Във всеки случай обаче периодът от време, който се изисква за установяването на утвърденото лечебно приложение на дадена съставка на даден лекарствен продукт, не може да бъде по-малък от десет години от първата системна и документирана употреба на даден лекарствен продукт в рамките на Общността.

б) В документацията, представена от заявителя, следва да бъдат обхванати всички аспекти при оценяването на безвредността и/или ефикасността, както и да бъде включен или да има позоваване на преглед на литературата по въпроса, като се вземат предвид изследванията, проведени преди пускането в търговската мрежа и след това, както и всичко, публикувано в научните издания по отношение на опита под формата на епидемиологични изследвания и особено на сравнителни епидемиологични изследвания. Следва да се представи цялата документация, както благоприятната, така и неблагоприятната. Относно разпоредбите за „утвърдено лечебно приложение“ от особена важност е да се изясни, че „библиографската справка“, в която има препратки към други източници на доказателства (изследвания, проведени след пускане на даден лекарствен продукт на пазара, епидемиологични изследвания и т.н.), а не само данните, свързани с изпитванията и опитите, могат да служат като валидно доказателство за безвредността и ефикасността на даден продукт, ако в заявлението по задоволителен начин се обяснява и аргументира използването на тези източници на информация.

▼M2

в) Специално внимание трябва да се обърне на всякакви липсващи сведения, като трябва да се представи аргументация защо може да се подкрепи приемливо ниво на безвредността и/или ефикасността въпреки липсата на някои изследвания.

г) В неклиничните и/или клиничните прегледи трябва да се обясни значението на всички представени данни, имащи отношение към даден продукт, който се различава от продукта, предвиден за пускане на пазара.

д) Опитът, придобит след пускане на пазара на други продукти, които съдържат същите съставки, е от особено значение, поради което заявителите следва да наблегнат особено върху този въпрос.

2. СХОДНИ ПО СЪЩЕСТВО ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

а) Заявленията на базата на член 10, параграф 1, буква а), i) (сходни по същество лекарствени продукти) съдържат данните, описани в модули 1, 2 и 3 от част I на настоящото приложение, при условие че заявителят е получил съгласието на титуляра на първоначалното разрешение за търговия за препращане към съдържанието на неговите модули 4 и 5.

б) Заявленията на базата на член 10, параграф 1, буква а), iii) (сходни по същество лекарствени продукти) съдържат данните, описани в модули 1, 2 и 3 от част I на настоящото приложение заедно с данните, показващи биологичната годност и биоеквивалентността с оригиналния лекарствен продукт, при условие че последният не е биологичен лекарствен продукт (виж част II, 4 — Сходни лекарствени продукти).

За тези продукти неклиничните/клиничните обзори/обобщения се фокусират върху следните елементи:

— основанията да се твърди сходство по същество;

— обобщение на примесите в сериите на активното/ите вещество/а, както и на готовия продукт (и където е приложимо, на продуктите от разграждането, получаващи се по време на съхранението), предложени за използване в продукта, с който ще се търгува, заедно с оценка на тези примеси;

— оценка на изследванията на биоеквивалентността или обосновка изследванията да не се провеждат, като се вземат предвид ръководствата относно „Изследване на биологичната годност и биоеквивалентността“;

— актуализиран списък на публикуваната литература, свързана с веществото и настоящото приложение. Приема се анотация на статиите в списанията „peer review“ за тази цел;

— всяко твърдение в обобщението на характеристиките на продукта, което не е известно или за което не може да се направи заключение от свойствата на лекарствения продукт и/или неговата терапевтична група, следва да се разгледа в неклиничните/клиничните обзори/обобщения и да се докаже чрез публикуваната литература и/или допълнителни изследвания;

— ако е приложимо, при твърдение за сходство по същество заявителят следва да представи допълнителни данни, с цел да се докаже еквивалентността на безвредното и ефективно действие на различни соли, естери или производни на разрешено активно вещество.

3. ДОПЪЛНИТЕЛНИ ДАННИ, КОИТО СЕ ИЗИСКВАТ В СПЕЦИФИЧНИ СИТУАЦИИ

Когато активното вещество на сходен по същество лекарствен продукт съдържа същата терапевтична част като оригиналния разрешен продукт, свързана с различна сол/естер комплекс/производно се представя доказателство, че няма промяна във фармакокинетиката на частта, фармакодинамиката и/или токсичността, която би могла да промени профила на безвредност/ефикасност. Ако случаят не е такъв, тази асоциация се смята за ново активно вещество.

▼M2

Ако лекарственият продукт е предвиден за различна терапевтична употреба или се представя в различна фармацевтична форма, или се прилага по различен начин, или в различна концентрация, или с различна дозировка, се представят резултати от подходящи токсикологични и фармакологични тестове и/или клинични изпитания.

4. СХОДНИ БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Възможно е разпоредбите на член 10, параграф 1, буква а), iii) да се окажат недостатъчни по отношение на биологичните лекарствени продукти. Ако сведенията, които се изискват при сходните по същество продукти (генерични продукти), не позволяват да се покаже сходното естество на два биологични лекарствени продукта, се представят допълнителни данни, особено по токсикологичния и клиничния профил.

Когато даден биологичен лекарствен продукт, както е определен в част I, параграф 3.2 от настоящото приложение, който се отнася до даден оригинален лекарствен продукт, за който е издадено разрешение за търговия в рамките на Общността, се представя за получаване на разрешение за търговия от независим кандидат след изтичането на периода за запазване на данните, се прилага следният подход.

— Подлежащата на представяне информация не се изчерпва с модули 1, 2 и 3 (фармацевтични, биологични и химични данни), подкрепени с данните за биоеквивалентността и биологичната годност. Видът и количеството допълнителни данни (тоест токсикологичните и другите неклинични и подходящи клинични данни) се определят на базата на всеки отделен случай в съответствие със съответните научни предписания.

— Поради разнообразието на биологичните лекарствени продукти от компетентните власти се изискват определени изследвания, предвидени в модули 4 и 5, като се вземат предвид специфичните характеристики на всеки отделен лекарствен продукт.

Общите принципи, които трябва да се приложат, са насочени към публикуваното от агенцията ръководство, отчитащо характеристиките на дадения лекарствен продукт. В случай че лекарствен продукт, за който първоначално е издадено разрешение за търговия, има повече от едно показание, следва да се даде оправдание на ефикасността и безвредността на лекарствения продукт, за който се твърди, че е сходен, или ако е необходимо, показанията, за чието наличие се претендира, се демонстрират поотделно.

5. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ С УСТАНОВЕНИ КОМБИНАЦИИ

Заявленията, основани на член 10, параграф 1, буква б), се отнасят единствено за лекарствени продукти, произведени от поне две активни вещества, за които не е получено предварително разрешение като за лекарствен продукт с установена комбинация.

В такива заявления се представя пълна документация (модули от 1 до 5) на лекарствен продукт с установена комбинация. Когато е приложимо, се представя информация относно производствените предприятия, външните агенти и оценка на безвредността.

6. ДОКУМЕНТАЦИЯ ЗА ЗАЯВЛЕНИЯ ПРИ ИЗКЛЮЧИТЕЛНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Когато съгласно член 22 заявителят демонстрира, че не е в състояние да представи всеобхватни данни относно ефикасността и безвредността при нормални условия на употреба поради това, че:

— показанията, за които е предназначена употребата на въпросния продукт, са толкова рядко срещани, че заявителят по обясними причини не може да представи пълен доказателствен материал, или

— състоянието на научните познания към момента е такова, че не могат да се представят всеобхватни сведения, или

— би било против общоприетите принципи на лекарската етика да се събират такива сведения,

▼M2

разрешението за търговия може да се даде, при условие че се спазват някои специфични задължения.

Тези задължения могат да включват следното:

— заявителят изпълнява определена програма от изследвания в рамките на периода от време, определен от компетентния орган, като резултатите от тези изследвания формират основата за преоценка на съотношението полза—риск,

— въпросният лекарствен продукт може да се предоставя единствено по лекарско предписание, като в определени случаи може да се употребява само под стриктен лекарски контрол, евентуално в болнично заведение, а при радиофармацевтиците – само под контрола на оправомощено лице,

— листовката с упътвания в опаковката, както и всяка медицинска информация, привличат вниманието на общопрактикуващия лекар към факта, че съществуващите данни за въпросния лекарствен продукт все още не съответстват на изискванията в определени специфични отношения.

7. КОМБИНИРАНИ ЗАЯВЛЕНИЯ ЗА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ТЪРГОВИЯ

Под комбинирани заявления за разрешения за търговия следва да се разбира документацията за заявления за разрешение за търговия, когато модули 4 и/или 5 се състоят от комбинация от доклади по ограничени неклинични и/или клинични изследвания, осъществени от заявителя, като са включени и библиографски справки. Всички останали модули отговарят на структурата, описана в част I от настоящото приложение. Компетентният орган приема предложения формат, представен от заявителя на базата на всеки случай поотделно.

ЧАСТ III

СПЕЦИАЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В настоящата част са изложени специалните изисквания по отношение на естеството на определени лекарствени продукти.

1. БИОЛОГИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

1.1. **Лекарствени продукти на базата на кръвна плазма**

По отношение на лекарствените продукти, извлечени от човешка кръв или кръвна плазма, и чрез дерогация от разпоредбите на модул 3, изискванията за документацията, посочени в „Информация, свързана с изходните материали и суровините“, „изходните материали, приготвени от човешка кръв/плазма“ могат да се заменят с основна документация за плазмата в съответствие с настоящата част.

а) Принципи

По смисъла на настоящото приложение:

— „основна документация за плазмата“ означава отделна документация, която е отделена от документацията за разрешение за търговия, в която се дава цялата необходима подробна информация относно характеристиките на цялата човешка кръвна плазма, използвана като изходен материал и/или като суровина за производството на субфракции/междинни фракции, съставки на инертните материали и активното/ите вещество/а, които представляват част от лекарствените продукти или медицинските устройства, разгледани в Директива 2000/70/ЕО на Европейския парламент и на Съвета от 16 ноември 2000 г. за изменение на Директива 93/42/ЕО на Съвета относно медицинските устройства, които включват устойчиви производни от човешка кръв или човешка кръвна плазма ([1]).

([1]) ОВ L 313, 13.12.2000 г., стр. 22.

▼M2

— Всеки център или предприятие, в което се осъществява разделяне на фракции/обработка на човешка кръвна плазма, подготвя и осъвременява пакет подробна информация относно ОДП.

— Основната документация за плазмата се представя от заявителя за разрешение за търговия или титуляра на разрешение за търговия на агенцията или на компетентния орган. Когато заявителят за разрешение за търговия или титулярът на разрешение за търговия не съвпада с титуляра на основната документация за плазмата, ОДП става достъпна за заявителя или титуляра на разрешение за търговия, за да се предаде на компетентните власти. Във всеки случай заявителят или титулярът на разрешение за търговия поема отговорността за лекарствения продукт.

— Компетентната власт, която оценява разрешението за търговия изчаква агенцията да издаде сертификат, преди да се произнесе по заявлението.

— Всяка документация за разрешение за търговия, в която се съдържа съставка—производна от кръвна плазма, се позовава на основната документация за плазма, съответстваща на плазмата, използвана за изходен материал/суровина.

б) Съдържание

В съответствие с разпоредбите на член 109, изменен с Директива 2002/98/ЕО, който се отнася до изискванията към донорите и изпитването на даренията, основната документация за плазмата съдържа информация за плазмата, използвана за изходен материал/суровина, и по-специално:

(1) Произход на плазмата

i) информация относно центровете и институтите, в които се осъществява набирането на кръвта/плазмата, включително инспекции и одобрения, както и епидемиологични данни за инфекции, преносими по кръвен път;

ii) информация относно центровете и институтите, в които се осъществява изпитването на дарената кръв и плазмените резервоари, включително състояние на инспекционната дейност и одобренията;

iii) критерии за избиране/изключване на донори на кръв/кръвна плазма;

iv) система по места, която да позволява да се проследи пътя на всяка дарена кръв/плазма от центъра за даряване на кръв/плазма до крайните продукти и обратно.

(2) Качество и безвредност на плазмата

i) съответствие с Европейската фармакопея;

ii) изпитване на дарената кръв/плазма и резервоарите за агенти на инфекции, включително информация относно методите на изпитване, както и по отношение на резервоарите с плазмата, данни за утвърждаването на приложените изпитвания;

iii) технически характеристики на пликовете за събиране на кръвта и плазмата, включително информация относно използваните противосъсирващи разтвори;

iv) условия за съхраняване и транспортиране на плазмата;

▼M2

v) процедури за извършване на инвентаризация и/или карантинни условия;

vi) характеристика на плазмения резервоар.

(3) Съществуващата система между производителя на лекарствения продукт, произведен от кръвна плазма и/или институцията, която се занимава с кръвните фракции/обработка на кръвта, от една страна, и центровете и институтите за изпитване, от друга страна, която определя условията за тяхното взаимодействие и съгласуваните помежду им спецификации.

Освен това основната документация за плазмата включва списък на лекарствените продукти, за които е валидна основната документация за плазмата; дали на лекарствените продукти е издадено разрешение за търговия или те се намират в процес на издаване на такова разрешение за търговия, включително лекарствените продукти, посочени в член 2 от Директива 2001/20/ЕО на Европейския парламент и на Съвета, отнасяща се до прилагането на добрата клинична практика при провеждането на клинични опити върху лекарствените продукти за хуманна употреба.

в) Оценяване и сертифициране

— При лекарствените продукти, които все още не са получили разрешение, заявителят за разрешение за търговия представя пълна документация на компетентния орган, придружена от отделна основна документация за плазмата в случаите, когато все още не съществува такова.

— Основната документация за плазмата е предмет на научно и техническо оценяване, което се осъществява от агенцията. Ако оценката за основната документация за плазмата е положителна, се издава сертификат съгласно законодателството на Общността, който се придружава от доклад по оценката. Издаденият сертификат важи на територията на цялата Общност.

— Основната документация за плазмата се актуализира и подлежи на ежегодно подновяване.

— Измененията, които впоследствие се въвеждат по отношение на условията за основната документация за плазмата, трябва да следват процедурата по оценяването, установена в Регламент (ЕО) № 542/95 на Комисията от 10 март 1995 г. ([1]) относно проучването на измененията в разрешението за търговия, включени в обхвата на Регламент (ЕИО) № 2309/93 на Съвета от 22 юли 1993 г. за установяване на общностни процедури за предоставяне на разрешение и за надзор на лекарствените продукти за хуманна и ветеринарна употреба и относно създаване на Европейска агенция за оценка на лекарствените продукти ([2]). Условията за оценка на тези промени са установени в Регламент (ЕО) № 1085/2003 на Комисията.

— Като втора стъпка от разпоредбите на първо, второ, трето и четвърто тире компетентните власти, които ще издават или вече са издали разрешение за търговия, вземат предвид сертифицирането, подновяването на сертификата или измененията в основната документация за плазмата на съответния лекарствен продукт.

([1]) ОВ L 55, 11.3.1995 г., стр. 15.
([2]) ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 1.

▼M2

— Чрез дерогация от разпоредбите на второ тире от настоящата точка (оценяване и сертифициране), когато дадена основна документация за плазмата съответства само на лекарствените продукти, произведени от кръв/кръвна плазма, чието разрешение за търговия е ограничено в рамките само на една от държавите-членки, националната компетентна власт на тази държава-членка извършва научно-техническо оценяване на съответната основна документация за плазмата.

1.2. **Ваксини**

Относно ваксините за хуманна употреба, чрез дерогация от разпоредбите на модул 3 относно „Активните вещества“ и в случай, че са основани върху системата основна документация за плазмата на ваксинния антиген, се прилагат следните изисквания.

Документацията за разрешение за търговия на дадена ваксина, различна от ваксината за човешкия грип, задължително включва основната документация на ваксинния антиген, който представлява активното/ите вещество/а на тази ваксина.

а) П р и н ц и п и

По смисъла на настоящото приложение:

— „Основна документация на ваксинния антиген“ означава отделна част от документацията на заявлението за разрешение за търговия за ваксина, която съдържа цялата необходима информация от биологично, фармацевтично и химично естество и се отнася до всяко от активните вещества, което представлява част от този лекарствен продукт. Отделната част може да бъде обща за една или повече моновалентни и/или комбинирани ваксини, представени от един и същи кандидат или титуляр на разрешение за търговия.

— Дадена ваксина може да съдържа един или повече отделни ваксинни антигени. Активните вещества са толкова на брой, колкото и ваксинните антигени, присъстващи в дадена ваксина.

— Комбинираната ваксина съдържа най-малко два различни ваксинни антигена, които служат за предотвратяване на едно или няколко инфекциозни заболявания.

— Моновалентната ваксина е ваксина, която съдържа един ваксинен антиген, който служи за предотвратяване само на едно инфекциозно заболяване.

б) С ъ д ъ р ж а н и е

Основната документация на ваксинния антиген съдържа следната извлечена от съответната част (Активно вещество) на модул 3 информация относно „Данни за качеството“ така, както е очертано в част I от настоящото приложение:

Активно вещество

1. Обща информация, включително съответствие със съответната/ите монография/и от Европейската фармакопея.

2. Информация относно производството на активното вещество – тази позиция обхваща производствения процес, информация относно изходните материали и суровините, специални мерки по ТСЕ и оценка за безвредността на външните агенти, както и производствените съоръжения и оборудване.

3. Характеристика на активното вещество.

4. Контрол на качеството на активното вещество.

5. Референтни стандарти и материали.

6. Система съдове за съхранение и затваряне на съдовете с активното вещество.

7. Устойчивост на активното вещество.

▼M2

в) Оценяване и сертифициране

— За нови ваксини, които съдържат нов ваксинен антиген, заявителят представя на компетентната власт пълната документация за разрешение за търговия, в която да са включени всички основни документации за ваксинните антигени, съответстващи на всеки ваксинен антиген, който представлява част от новата ваксина, там, където не съществува такава основна документация на ваксинния антиген за даден отделен ваксинен антиген. Научно-техническата оценка за всяка основна документация на ваксинния антиген се извършва от агенцията. Ако оценката е положителна, се издава сертификат за съответствие с европейското законодателство за всяка основна документация на ваксинния антиген, който се придружава от доклад по оценката. Сертификатът важи на територията на цялата Общност.

— Разпоредбите на първо тире се прилагат за всяка ваксина, която се състои от нова комбинация от ваксинни антигени, независимо дали един или повече от тези ваксинни антигени са част от ваксини, които вече са получили разрешение в Общността.

— Измененията в съдържанието на дадена основна документация на ваксинния антиген за ваксина, получила разрешение в рамките на Общността, са предмет на научно-техническа оценка, която се осъществява от агенцията съгласно процедурата, установена в Регламент (ЕО) № 1085/2003 на Комисията. Ако оценката е положителна, агенцията издава сертификат за съответствие със законодателството на Общността за всяка основна документация на ваксинния антиген. Сертификатът се прилага на територията на цялата Общност.

— Чрез дерогация от разпоредбите на първо, второ и трето тире от настоящата буква (Оценяване и сертифициране), там, където дадена основна документация на ваксинния антиген на ваксина съответства само на ваксина, която е предмет на разрешение за търговия, което не е било/няма да бъде издадено в съответствие с процедурите на Общността, и при положение че разрешената ваксина съдържа антигени, които не са преминали оценяване по процедурата на Общността, научно-техническата оценка на въпросната основна документация на ваксинния антиген и последващите изменения по нея се извършват от националния компетентна власт, който е издал разрешението за търговия.

— Като втора стъпка от разпоредбите на първо, второ, трето и четвърто тире компетентният орган, който е издал или ще издаде разрешение за търговия, взема предвид сертифицирането, повторното сертифициране или изменението на основната документация на ваксинния антиген на въпросния/те лекарствен/и продукт/и.

2. РАДИОФАРМАЦЕВТИЦИ И ПРЕКУРСОРИ

2.1. **Радиофармацевтици**

За целите на настоящата глава в заявленията въз основа на член 6, параграф 2 и член 9 се представя пълна документация, в която са включени следните специфични подробности:

Модул 3

а) В контекста на радиофармацевтичния кит, който следва да бъде обозначен с етикет като радиоактивен, след като бъде доставен от производителя, активното вещество е онази част от формулата, за която се смята, че носи или че свързва радионуклида. Описанието на метода на производство на радиофармацевтичните китове съдържа данни за производството на кита и данни за препоръчителната довършителна обработка за производството на радиоактивния лекарствен продукт. Необходимите спецификации на радионуклида се описват там, където е подходящо, в съответствие с общата монография или с конкретните монографии от Европейската фармакопея. Освен това се описва и структурата на радиоактивното съединение.

▼M2

За радионуклидите се разглеждат включените ядрени реакции.

В генератора за активни вещества се считат както първичните радионуклиди, така и вторичните радионуклиди.

б) Представят се данни за естеството на радионуклидите, идентичността на изотопа, възможните примеси, носителя, употребата и специфичната активност.

в) Изходните материали включват материалите — цели на облъчването.

г) Представят се съображения относно химичната/радиоактивната чистота и нейната връзка с биологичното разпространение.

д) Описват се радионуклидната чистота и специфичната активност.

е) За генераторите се изискват данни от изпитването за първични и вторични радионуклиди. Относно елуатите на генераторите се представят изпитванията за първични и вторични радионуклиди и други съставни части на системата за генериране.

ж) Изискването да се изрази съдържанието на активното/ите вещество/а чрез масата на активните вещества важи само за радиофармацевтичните китове. По отношение на радионуклидите – радиоактивността се изразява в бекерели на дадена дата и при необходимост се дава времето според съответния часови пояс. Отбелязва се и видът радиация.

з) При китовете, в спецификациите на готовия продукт се включват и изпитванията върху действието на продуктите след въвеждането на радиоактивните изотопи. Включват се подходящите проверки на радиохимичната и радионуклидната чистота на радиоактивното белязано съединение. Всеки материал, който е важен за въвеждането на радиоактивните изотопи, се определя и се подлага на количествен анализ.

и) Представя се информация за устойчивостта на радионуклидните генератори, радионуклидните китове и белязаните с радиоактивни изотопи продукти. Документира се устойчивостта по време на употреба на радиофармацевтици във флакони за многократна употреба.

Модул 4

Оценява се, че токсичността може да се свърже с дозата радиация. В диагнозата това е последица от използването на радиофармацевтици; при терапията това е търсено свойство. Следователно оценката на безвредността и ефикасността на радиофармацевтиците разглежда изискванията за лекарствените продукти и аспектите на радиационната дозиметрия. Излагането на даден орган или тъкан на радиация се документира. Изчислява се поетата по определен начин радиационна доза, като се използва конкретна международно призната система.

Модул 5

Когато е приложимо, се представят резултатите от клиничните изследвания, аргументацията за които иначе е представена в клиничните прегледи.

2.2. **Радиофармацевтични прекурсори за целите на радиоактивното маркиране**

В специфичния случай с радиофармацевтичния прекурсор, предназначен единствено за целите на маркирането с радиоактивни изотопи, първостепенната цел е да се представи информация, която да е насочена към възможните последици от недостатъчно ефикасното маркиране с радиоактивни изотопи или разпадане ин виво на белязаната с радиоактивни изотопи химична връзка, тоест въпроси, свързани с въздействието на свободния радионуклид върху пациента. Освен това е необходимо да се представи съответната информация във връзка с професионалните рискове, тоест въздействието на излагането на облъчване върху болничния персонал и върху околната среда.

▼**M2**

По-специално там, където е приложимо, се представя следната информация:

Модул 3

Разпоредбите на модул 3 важат за регистрирането на радиофармацевтичните прекурсори, както е определено по-горе (букви от а) до и), когато е приложимо.

Модул 4

По отношение на токсичността на единичната доза и на многократно прилаганата доза се представят резултатите от проведените изследвания в съответствие с разпоредбите, отнасящи се до добрата лабораторна практика, предвидени в Директиви 87/18/ЕИО и 88/320/ЕИО на Съвета, освен ако не е оправдано по друг начин.

Изследванията върху мутагенността на радиоизотопите не се считат за полезни в този случай.

Представят се сведения относно химичната токсичност и отлагането на съответния „студен“ нуклид.

Модул 5

Клиничната информация, генерирана въз основа на клиничните изследвания с използване на самия прекурсор, не се счита за имаща отношение в конкретния случай на радиофармацевтичния прекурсор, който е предназначен единствено за целите на маркирането с радиоизотопи.

Въпреки това се представя информация, от която да личи клиничната полза от радиофармацевтичния прекурсор тогава, когато същият е прикрепен към съответните молекули носители.

3. ХОМЕОПАТИЧНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

В този раздел са изложени конкретните разпоредби, отнасящи се до прилагането на модули 3 и 4 по отношение на хомеопатичните лекарствени продукти, както са описани в член 1, параграф 5.

Модул 3

Разпоредбите на модул 3 се прилагат към представените документи в съответствие с член 15 в опростената процедура за регистрация на хомеопатични лекарствени продукти, посочена в член 14, параграф 1, както и към документите за издаване на разрешение на други хомеопатични лекарствени продукти, посочени в член 16, параграф 1, като се вземат предвид следните изменения.

а) Терминология

Латинското название на хомеопатичния продукт, описано в документацията за разрешение за търговия, трябва да съответства на латинското наименование в Европейската фармакопея или при липса на такова, в официалната фармакопея на държава-членка. Когато е подходящо, се представя и традиционното наименование, използвано в държавата-членка.

б) Контрол върху изходните материали

Подробностите и документите по изходните материали, тоест всички използвани материали, включително суровините и междинните материали до крайното разтваряне, които се включват в готовия лекарствен продукт, са снабдени с допълнителни данни относно хомеопатичния продукт, които да се приложат към материалите в заявлението.

▼**M2**

Общите изисквания по отношение на качеството се прилагат към всички изходни материали и суровини, включително суровините и междинните материали до крайното разтваряне, които задължително се включват в готовия лекарствен продукт. Ако това е възможно, в случай на присъствие на токсични компоненти, се изисква техният количествен анализ, при условие че качеството не може да се проконтролира при крайното разреждане, когато те следва да се включат поради високата степен на разреждане. Всяка фаза на производствения процес от изходните материали до крайното разреждане до получаване на готовия лекарствен продукт се описва подробно.

В случай че в производствения процес съществува фаза разреждане, всички стъпки, включени във фазата разреждане, се извършват в съответствие с методите за производство на хомеопатични продукти, изложени в съответните монографии от Европейската фармакопея или в случай на липса на такива, в официалната фармакопея на държава-членка.

в) Контролни изпитвания на готовия лекарствен продукт

Към готовите хомеопатични лекарствени продукти се прилагат общите изисквания за качество, като заявителят представя надлежна аргументация, в случай на необходимост от отклонения от тези изисквания.

Провеждат се определяне и количествен анализ на всички съставки със значение от гледна точка на токсикологията. Ако могат да се представят аргументи, че за дадени съставки със значение от гледна точка на токсикологията не е възможно да се проведе определяне или количествен анализ, например поради степента на разреждане в готовия лекарствен продукт, качеството се демонстрира посредством пълно удостоверяване на производствения процес и процеса на разреждане.

г) Изпитвания за устойчивост

Трябва да се демонстрира устойчивостта на готовия лекарствен продукт. Данните за устойчивостта от запасите от хомеопатични продукти обикновено се пренасят върху разтворите/праховете, получени от тях. Ако не може да се проведе определяне или количествен анализ на активното вещество, например поради степента на разреждане в готовия лекарствен продукт, могат да се вземат под внимание данните за устойчивостта от готовата фармацевтична форма.

Модул 4

Разпоредбите на модул 4 се прилагат при опростената регистрация на хомеопатичните лекарствени продукти, посочени в член 14, параграф 1, заедно със следните спецификации.

Следва да се представи обосновка за всякаква липсваща информация, например трябва да се представи обосновка защо може да се подкрепи демонстриране на приемливо равнище на безвредност, въпреки липсата на някои изследвания.

4. РАСТИТЕЛНИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Към заявленията за растителни лекарствени продукти се прилага пълна документация, в която се включват задължително следните конкретни подробности.

Модул 3

Разпоредбите, засягащи модул 3, включително съответствието с монография/и от Европейската фармакопея, с прилагат и към разрешението на растителните лекарствени продукти. Взема се под внимание състоянието на науката към момента, в който се подава заявлението.

▼M2

Следва да се вземат под внимание следните специфични за растителните лекарствени продукти аспекти:

(1) Растителни вещества и растителни препарати

За целите на настоящото приложение термините „растителни вещества и растителни препарати“ следва да се считат за еквивалентни на понятията „растителни лекарства и растителни лекарствени препарати“ съгласно формулировката в Европейската фармакопея.

По отношение на номенклатурата на растителното вещество се представят научното описание на дадено растение (род, вид, разновидност и автор), както и хемотипа (когато е приложимо), частите на растенията, определението на растителния препарат, съотношението на растителното вещество към растителния препарат, другите наименования (синонимите, посочени в други фармакопеи), както и лабораторният шифър.

По отношение на номенклатурата на растителния препарат се представят научното описание на растението (род, вид, разновидност и автор), както и хемотипът (когато е приложимо), частите на растенията, определението на растителния препарат, съотношението на растителното вещество към растителния препарат, разтворителя на екстракта, останалите наименования (синоними, упоменати в други фармакопеи) и лабораторния код.

За да се документира разделът за структурата на растителното/ите вещество/а и растителния/те препарат/и, там, където е приложимо, се представят физичната форма, описание на съставките с познато терапевтично действие или маркери (молекулярна формула, относителна молекулярна маса, структурна формула, включително относителна и абсолютна стереохимия, молекулярната формула и относителната молекулярна маса), както и други съставки.

За да се документира разделът за производителя на растителното вещество, там, където е подходящо, се представят името, адресът и отговорността на всеки доставчик, включително подизпълнителите, всеки производствен обект или производствено съоръжение, включен/о в производствения процес/събирането и изпитването на растителното вещество.

За да се документира разделът за производителя на растителния препарат, там където е подходящо, се представят името, адресът и отговорността на всеки доставчик, включително подизпълнителите, всеки производствен обект или производствено съоръжение, включен/о в производствения процес и изпитването на растителния препарат.

Що се отнася до описанието на производствения процес и управлението на производствения процес по отношение на растителното вещество се представя информация, с която да се опише по подходящ начин производството на растенията и събирането на растенията, включително географския източник на лекарственото растение, както и условията за отглеждане, събиране, сушене и съхранение.

Що се отнася до описанието на производствения процес и управлението на производствения процес във връзка с растителния препарат се представя информация, с която да се опише по подходящ начин производството на растителния препарат, включително описание на обработката, разтворителите, реагентите, етапите на пречистването и стандартизацията.

Що се отнася до разработването на производствения процес, там, където е подходящо, се представя кратко обобщение, в което се описва разработването на растителното/те вещество/а и растителния/те препарат/и, като се вземе под внимание предложеният начин на приложение и употреба. Там, където е приложимо, се дискутират резултатите, в които се сравнява фитохимичният състав на растителното/ите вещество/а и растителния/те препарат/и, използвани в подкрепящите библиографски данни и там, където е приложимо, растителното/ите вещество/а и растителния/те препарат/и, които влизат в съдържанието на растителния лекарствен продукт като активно/и вещество/а.

▼M2

По отношение на изясняване на структурата и на останалите характеристики на растителното вещество се представят сведения относно ботаническата, макроскопската, микроскопската и фитохимичната характеристика, както и ако е необходимо, относно биологичната активност на билковото вещество.

По отношение на изясняване на структурата и на останалите характеристики на растителния препарат се представя информация относно фито- и физикохимичната характеристика и ако е необходимо, относно биологичната активност на растителния препарат.

Представят се спецификации за растителното/ите вещество/а и растителния/те препарат/и.

Представят се процедурите за провеждането на анализите, използвани за изпитване на растителното/ите вещество/а и растителния/те препарат/и там, където е приложимо.

По отношение на утвърждаването на процедурите за провеждането на анализите, когато е приложимо, се представя информация за процедурите за провеждането на анализите, включително експериментални данни относно процедурите за провеждането на анализите, използвани за изпитване на растителното/ите вещество/а и растителния/те препарат/и.

По отношение на серийните анализи, когато е приложимо, се представя описание на серийните анализи на растителното/ите вещество/а и растителния/те препарат/и, включително тези на веществата по фармакопеята.

Когато е приложимо, се представя аргументация за спецификациите на растителното/ите вещество/а и растителния/те препарат/и.

Представя се информация за референтните стандарти и материали, използвани при изпитванията на растителното/ите вещество/а и растителния/те препарат/и, там, където е приложимо.

Там, където растителното вещество и растителният препарат са предмет на монография, заявителят може да кандидатства за сертификат за годност, който се издава от Европейската дирекция по качество на лекарствата.

(2) Растителни лекарствени продукти

По отношение на разработването на формулата се представя кратко обобщение на растителния лекарствен продукт, като се вземе предвид предложеният начин на приложение и употреба. Когато е подходящо, се обсъждат резултатите, в които се сравняват фитохимичният състав на продуктите, използвани в подкрепа на библиографските данни, и растителният лекарствен продукт, за който се кандидатства.

5. ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ СИРАЦИ

— В случая с лекарствен продукт сирак по смисъла на Регламент (ЕО) № 141/2000 могат да се прилагат общите разпоредби от част II-6 (Извънредни обстоятелства). В такъв случай заявителят се аргументира в клиничното и неклиничното обобщение относно причините, поради които не е възможно да се представи пълна информация, и представя аргументация относно баланса риск—полза при въпросното лекарство сирак.

— Когато кандидат за разрешение за търговия за лекарство сирак се позове на разпоредбите на член 10, параграф 1, буква а), ii) и част II-1 от настоящото приложение (Лекарствени продукти с утвърдено лечебно приложение), системната документирана употреба на въпросното вещество може да се позове — чрез дерогация — на употребата на това вещество съгласно разпоредбите на член 5 от настоящата директива.

▼M9

ЧАСТ IV

ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ ЗА МОДЕРНА ТЕРАПИЯ

1. ВЪВЕДЕНИЕ

При разрешенията за търговия за лекарствени продукти за модерна терапия, по смисъла на определението от член 2, параграф 1, буква а) от Регламент (ЕО) № 1394/2007, се следват изискванията относно формата (модули 1, 2, 3, 4 и 5), описани в част I на настоящото приложение.

Прилагат се техническите изисквания за модули 3, 4 и 5 за биологичните лекарствени продукти, описани в част I на настоящото приложение. Специалните изисквания за лекарствените продукти за модерна терапия, описани в части 3, 4 и 5 на настоящата част, обясняват по какъв начин изискванията от част I се прилагат към лекарствените продукти за модерна терапия. В допълнение там, където това е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Поради специфичното естество на лекарствените продукти за модерна терапия при определяне на степента, до която в заявлението за разрешение за търговия трябва да бъдат включени данни относно качеството, клинични и неклинични данни, може да се използва подход в зависимост от риска в съответствие с научните указания относно качеството, безопасността и ефикасността на лекарствените продукти, посочени в раздел 4 от „Въведение и общи принципи“.

Анализът на риска може да обхваща целия процес на разработка. Рисковите фактори, които могат да бъдат разглеждани, включват: произход на клетките (автоложни, алогенни, ксеногенни), способност на клетките да пролиферират и/или да се диференцират и да предизвикат имунна реакция, ниво на клетъчна манипулация, замърсяване на клетките с биоактивни молекули или структурни материали, естество на лекарствените продукти за генна терапия, степен на способност за репликация на вируси или микроорганизми, използвани *in vivo*, ниво на интеграция на секвенции от нуклеинови киселини или гени в генома, дългосрочна функционалност, риск от онкогенност и начин на приложение или употреба.

В анализа на риска под внимание могат да бъдат взети и други приложими налични неклинични и клинични данни или опит с други, свързани лекарствени продукти за модерна терапия.

Всяко едно отклонение от изискванията на настоящото приложение се обосновава научно в модул 2 от заявлението. Когато се прилага описаният по-горе анализ на риска, същият се включва и описва в модул 2. В такъв случай използваната методология, естеството на установените рискове и изводите от основания на риска подход спрямо програмата за разработване и оценка се обсъждат, като се описват всички отклонения от изискванията на настоящото приложение вследствие на анализа на риска.

2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

За целите на настоящото приложение освен определенията, съдържащи се в Регламент (ЕО) № 1394/2007, се прилагат и определенията от части 2.1 и 2.2.

2.1. **Лекарствен продукт за генна терапия**

Лекарствен продукт за генна терапия означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

а) съдържа активно вещество, което съдържа или се състои от рекомбинантна нуклеинова киселина, използвана или прилагана на хора с цел регулиране, поправяне, заместване, добавяне или изтриване на генна секвенция;

▼M9

б) неговият терапевтичен, профилактичен или диагностичен ефект се свързва пряко със секвенция на рекомбинантна нуклеинова киселина, която той съдържа, или с продукт на генетичната експресия на тази секвенция.

Лекарствените продукти за генна терапия не включват ваксините срещу инфекциозни заболявания.

2.2. **Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки**

Лекарствен продукт за терапия със соматични клетки означава биологичен лекарствен продукт, който има следните характеристики:

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

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

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

3. СПЕЦИАЛНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 3

3.1. **Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия**

Представя се описание на системата за проследимост, която титулярят на разрешението за търговия възнамерява да създаде и поддържа с цел да гарантира, че отделеният продукт и неговите изходни материали и суровини, в т.ч. всички вещества, които влизат в контакт с клетките или тъканите, които може да се съдържат в него, могат да бъдат проследени по време на осигуряването на материалите, производството, опаковането, съхранението, транспортирането и доставянето до лечебното заведение, институцията или частния медицински кабинет, в които се използва продуктът.

Системата за проследимост е комплементарна на изискванията, определени в Директива 2004/23/ЕО на Европейския парламент и на Съвета [1], и съвместима с тях, що се отнася до човешките клетки и тъкани, различни от кръвни клетки, и с онези, определени в Директива 2002/98/ЕО, що се отнася до човешките кръвни клетки.

3.2. **Специални изисквания за лекарствените продукти за генна терапия**

3.2.1. *Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали*

3.2.1.1. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(изми) или вирус(и)

Крайният лекарствен продукт се състои от секвенция(и) на нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(изми) или вирус(и), формулирани в техния краен непосредствен контейнер за предвиденото медицинско приложение. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие или с активно имплантируемо медицинско изделие.

[1] ОВ L 102, 7.4.2004 г., стр. 48.

▼M9

Активното вещество се състои от секвенция(и) на рекомбинантна нуклеинова киселина или генетично модифициран(и) микроорганизъм(изми) или вирус(и).

3.2.1.2. Лекарствени продукти за генна терапия, съдържащи генетично модифицирани клетки

Крайният лекарствен продукт се състои от генетично модифицирани клетки, формулирани в крайния непосредствен контейнер за предвиденото медицинско приложение. Крайният лекарствен продукт може да бъде комбиниран с медицинско изделие или активно имплантируемо медицинско изделие.

Активното вещество се състои от клетки, генетично модифицирани с помощта на един от продуктите, описани в раздел 3.2.1.1 по-горе.

3.2.1.3. При продукти, състоящи се от вируси или вирусни вектори, изходни материали са компонентите, от които е получен вирусният вектор, т.е. основната култура за вирусния вектор или плазмидите, използвани за трансфекция на пакетажните клетки, и основната клетъчна банка за линията на пакетажните клетки.

3.2.1.4. При продукти, състоящи се от плазмиди, невирусни вектори и генетично модифицирани организми, различни от вируси и вирусни вектори, изходни материали са компонентите, използвани за генериране на производителната клетка, т.е. плазмидът, бактерията гостоприемник и основната клетъчна банка от рекомбинантни бактериални клетки.

3.2.1.5. При генетично модифицирани клетки изходни материали са компонентите, използвани за получаване на генетично модифицираните клетки, т.е. изходните материали за получаване на вектора, самият вектор и човешките или животинските клетки. Принципите на добрата производствена практика се прилагат надолу по веригата, считано от системата от банки, използвана за производството на вектора.

3.2.2. *Специални изисквания*

Освен изискванията, определени в настоящото приложение, част I, точки 3.2.1 и 3.2.2, се прилагат и следните изисквания.

а) Представя се информация за всички изходни материали, използвани за производството на активното вещество, включително за продуктите, необходими за генетичното модифициране на човешки или животински клетки и, доколкото е приложимо, за последващото култивиране и съхраняване на генетично модифицираните клетки, като се взема предвид евентуалното отсъствие на стъпки, свързани с пречистване.

б) При продуктите, съдържащи микроорганизъм или вирус, се представят данни за генетичната модификация, анализа на секвенцията, атенюирането на вирулентността, тропизма по отношение на конкретни видове тъкани и клетки, зависимостта на микроорганизма или вируса от клетъчния цикъл, патогенността и характеристиките на изходния щам.

в) Свързаните с процеса замърсявания и тези, свързани с продукта, се описват в съответните раздели на досието, като по-специално се описват способните на репликация вирусни замърсители, ако векторът е разработен като неспособен на репликация.

г) За плазмидите се прави количествено определение на различните плазмидни форми за целия срок на годност на продукта.

д) За генетично модифицираните клетки се изследват характеристиките на клетките преди и след генетичната модификация, както преди и след евентуални процедури на замразяване/съхранение.

За генетично модифицираните клетки в допълнение на специалните изисквания за лекарствените продукти за генна терапия се прилагат изискванията за лекарствени продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство (вж. раздел 3.3).

▼M9

3.3. **Специални изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство**

3.3.1. *Въведение: краен продукт, активно вещество и изходни материали*

Крайният лекарствен продукт се състои от активното вещество, формулирано в неговия непосредствен контейнер за предвиденото медицинско приложение и в неговата окончателна комбинация за комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия.

Активното вещество се състои от клетките и/или тъканите, получени чрез клетъчно или тъканно инженерство.

Допълнителните вещества (напр. скелети, матрици, изделия, биоматериали, биомолекули и/или други компоненти), които са комбинирани с манипулирани клетки, от които те представляват неделима част, се считат за изходен материал, дори и да не са от биологичен произход.

Материалите, използвани по време на производството на активното вещество (напр. хранителна среда, растежни фактори), които не са предназначени да формират част от активното вещество, се считат за суровини.

3.3.2. *Специални изисквания*

Освен изискванията, определени в настоящото приложение, част I, раздели 3.2.1 и 3.2.2, се прилагат и следните изисквания.

3.3.2.1. Изходни материали:

а) Представя се обобщена информация относно осъществените в съответствие с Директива 2004/23/ЕО даряване, осигуряване и изследване на използваните като изходни материали човешки тъкани и клетки. Ако като изходен материал се използват нездрави клетки или тъкани (напр. ракови тъкани), тяхната употреба се мотивира.

б) Ако се оформят пулове от популации от алогенни клетки, се описват стратегиите за оформяне на пулове и мерките за осигуряване на проследимост.

в) При валидирането на производствения процес, при характеризирането на активното вещество и на крайния продукт, разработването на анализи, определянето на спецификациите и на стабилността се обръща внимание на потенциалната вариабилност, въведена чрез човешките или животинските тъкани и клетки.

г) При продукти на основата на ксеногенни клетки се представя информация за произхода на животните (като географски произход, отглеждане, възраст), специалните критерии за приемане, мерките за предотвратяване и следене на инфекциите в животните източници/донори, изследването на животните за инфекциозни агенти, в т.ч. вертикално предавани микроорганизми и вируси, и доказателства за това, че предвидените за животните помещения са подходящи.

д) При продукти на основата на клетки, получени от генетично модифицирани животни, се описват специфичните характеристики на клетките, свързани с генетичната модификация. Дава се подробно описание на метода на създаване на трансгенното животно и на неговата характеристика.

е) При генетичната модификация на клетките се прилагат техническите изисквания от раздел 3.2.

ж) Схемата на изследване на евентуалните допълнителни вещества (скелети, матрици, изделия, биоматериали, биомолекули или други компоненти), които са комбинирани с клетки, получени чрез клетъчно инженерство, и които представляват неделима част от тях, също се описва и мотивира.

▼M9

з) При скелети, матрици, изделия, които попадат в определението за медицинско изделие или активно имплантируемо медицинско изделие, се представя информацията, изисквана съгласно раздел 3.4 за оценка на комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия.

3.3.2.2. Производствен процес:

а) Производственият процес се валидира с цел гарантиране на повторимостта на партидите и на процеса, функционалната цялост на клетките по време на производството и транспортирането до момента на прилагане или използване, както и подходящия стадий на диференциация.

б) Ако клетките се отглеждат директно в/върху матрица, скелет или устройство, се представя информация относно валидирането на процеса на култивиране на клетките по отношение на клетъчния растеж, функцията и целостта на комбинацията.

3.3.2.3. Характеризиране и стратегия за контрол

а) Представя се релевантната информация за характеризиране на популацията от клетки или на сместа от клетки по отношение на тип, чистота (напр. случайно привнесени микробни агенти и клетъчни примеси), жизнеспособност, потенция, кариология, туморогенност и уместност за предвидената лекарствена употреба. Демонстрира се генетичната стабилност на клетките.

б) Представя се качествена и, където е възможно, количествена информация за свързаните с процеса замърсявания и за тези, свързани с продукта, както и за всеки материал, способен да въведе продукти на разграждането по време на производството. Степента на определяне на замърсяванията се мотивира.

в) Ако не е възможно да бъдат проведени някои проучвания по отношение на освобождаването с активното вещество или с крайния продукт, а такива са възможни само по отношение на основни междинни продукти и/или като изпитвания по време на производството, това се мотивира.

г) Когато биологично активни молекули (като растежни фактори, цитокини) присъстват като компоненти на продукта на основата на клетки, се характеризира тяхното въздействие и взаимодействие с другите компоненти на активното вещество.

д) Когато 3–дименсионална структура е част от предвидената функция, стадият на диференциация, структурната и функционалната организация на клетките и, където е приложимо, генерираната извънклетъчна матрица се дават като част от характеристиката на съответните продукти на основата на клетки. Когато е необходимо, физикохимичната характеристика се допълва от неклинични изпитвания.

3.3.2.4. Помощни вещества

За помощните вещества, използвани в лекарствени продукти на основата на клетки или тъкани (напр. компоненти на транспортната среда), се прилагат изискванията за новите помощни вещества, определени в част I на настоящото приложение, освен ако има данни относно взаимодействията между клетките или тъканите и помощните вещества.

3.3.2.5. Анализ на разработването

Описанието на програмата за разработка се спира върху избора на материали и процеси. Засяга се, по-специално, целостта на клетъчната популация в крайното формулиране.

3.3.2.6. Референтни материали

Документира се и се характеризира референтен стандарт, приложим и специализиран за активното вещество и/или крайния продукт.

▼M9

3.4. **Специални изисквания за лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи изделия**

3.4.1. *Лекарствени продукти за модерна терапия, съдържащи медицински изделия в съответствие с разпоредбата на член 7 от Регламент (ЕО) № 1394/2007*

Представя се описание на физическите характеристики, на действието на продукта и описание на методите за създаване на продукта.

Описва се взаимодействието и съвместимостта между гените, клетките и/или тъканите и структурните компоненти.

3.4.2. *Комбиниран лекарствен продукт за модерна терапия, съгласно определението от член 2, параграф 1, буква г) от Регламент (ЕО) № 1394/2007*

За клетъчната или тъканната част на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия се прилагат специалните изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и продукти на тъканното инженерство, посочени в раздел 3.3, а в случая на генетично модифицирани клетки — специалните изисквания за лекарствени продукти за генна терапия, посочени в раздел 3.2.

Медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие може да бъде неделима част от активното вещество. Когато медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие е комбинирано с клетките по време на производството си или при прилагането или въвеждането на крайния продукт, клетките се считат за неделима част от крайния продукт.

Представя се информация във връзка с медицинското изделие или активното имплантируемо медицинско изделие (което е неделима част от активното вещество или от крайния продукт), която е релевантна за оценката на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия. Тази информация включва:

а) Информация относно избора и предвидената функция на медицинското изделие или имплантируемото медицинско изделие и демонстрация на съвместимостта на изделието с другите компоненти на продукта.

б) Доказателства за съответствието на частта на медицинското изделие със съществените изисквания, определени в приложение I към Директива 93/42/ЕИО на Съвета ([1]), или за съответствието на частта на активното имплантируемо медицинско изделие със съществените изисквания, определени в приложение 1 към Директива 90/385/ЕИО на Съвета ([2]).

в) Когато е приложимо, доказателства за съответствието на медицинското изделие или имплантируемото медицинско изделие с изискванията относно СЕГ/ТСЕ, определени в Директива 2003/32/ЕО на Комисията ([3]).

г) Когато е приложимо, резултатите от евентуални оценки на частта на медицинското изделие или на частта на активното имплантируемо медицинско изделие от нотифициран орган в съответствие с Директива 93/42/ЕИО или Директива 90/385/ЕИО.

Нотифицираният орган, провел оценката, посочена в буква г) от настоящия раздел, представя при поискване на компетентния орган, оценяващ заявлението, всякаква информация, свързана с резултатите от оценката в съответствие с Директива 93/42/ЕИО или Директива 90/385/ЕИО. Това може да включва информация и документи, съдържащи се в съответната оценка на съответствието, когато такива са необходими за оценка на комбинирания лекарствен продукт за модерна терапия като цяло.

([1]) ОВ L 169, 12.7.1993 г., стр. 1.
([2]) ОВ L 189, 20.7.1990 г., стр. 17.
([3]) ОВ L 105, 26.4.2003 г., стр. 18.

▼M9

4. СПЕЦИАЛНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 4

4.1. **Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия**

Възможно е поради уникалните и разнообразни структурни и биологични свойства на лекарствените продукти за модерна терапия изискванията на част I, модул 4 от настоящото приложение относно фармакологичното и токсикологичното изследване на лекарствените продукти не винаги да бъдат уместни. Техническите изисквания от раздели 4.1, 4.2 и 4.3 по-долу обясняват по какъв начин изискванията на част I от настоящото приложение се прилагат към лекарствените продукти за модерна терапия. Там, където това е целесъобразно, и с оглед на спецификата на лекарствените продукти за модерна терапия са определени и допълнителни изисквания.

Мотивацията за неклинична разработка и критериите, използвани за избор на съответните видове и модели (*in vitro* и *in vivo)*, се представят и обосновават в неклиничния преглед. Избраният(ите) модел(и) на организми могат да включват животни, които са имунокомпрометирани, нокаутни, хуманизирани или трансгенетични. Разглежда се използването на хомоложни модели (напр. клетки на мишки, анализирани у мишки) и модели, имитиращи заболявания, особено при проучване на имуногенността и имунотоксичността.

Освен изискванията от част I се представя безопасността, уместността и биосъвместимостта на всички структурни компоненти (като матрици, скелети и изделия) и на допълнителните вещества (като клетъчни продукти, биомолекули, биоматериали и химически вещества), съдържащи се в крайния продукт. Вземат се предвид техните физични, механични, химични и биологични свойства.

4.2. **Специални изисквания за лекарствените продукти за генна терапия**

С цел определяне на степента и вида на неклиничните изпитвания, необходими за определяне на уместното ниво на неклиничните данни за безопасност, трябва да се отчитат изработката и типът на лекарствения продукт за генна терапия.

4.2.1. *Фармакология*

а) Представят се проучвания *in vitro* и *in vivo* във връзка с предлаганата терапевтична употреба (напр. проучвания на фармакодинамиката от типа „доказване на концепцията“), в които са използвани модели и съответните животински видове с цел да се покаже, че секвенцията от нуклеинова киселина достига до предвидената цел (прицелен орган или прицелни клетки) и изпълнява своята предвидена функция (степен на експресия и функционална активност). Дава се продължителността на функцията на секвенцията от нуклеинова киселина и предлаганата схема на дозиране в клиничните изпитвания.

б) Целева чувствителност: Когато лекарственият продукт за генна терапия е предназначен да има селективна или целево ограничена функционалност, се представят проучвания, които да потвърдят спецификата и продължителността на функционалността и действието в прицелните клетки и тъкани.

4.2.2. *Фармакокинетика*

а) Проучванията на биоразпределението включват анализи на персистенцията, клиренса и мобилизацията. Проучванията на биоразпределението освен това се занимават и с риска от предаване на зародишната линия.

б) Заедно с оценката на риска за околната среда се провеждат анализи на вирусоотделянето и риска от предаване на трети страни, освен ако непровеждането им е надлежно обосновано в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.

▼M9

4.2.3. *Токсикология*

а) Оценява се токсичността на крайния лекарствен продукт за генна терапия. Освен това в зависимост от вида на продукта се вземат предвид индивидуалните анализи на активни вещества и помощни вещества и се оценява ефектът *in vivo* на продуктите, свързани със секвенция на експресирана нуклеинова киселина, които нямат предназначение по отношение на физиологичната функция.

б) Проучванията за токсичност на единичната доза могат да бъдат съчетавани с фармакологични и фармакокинетични проучвания за безопасност, напр. за анализ на персистенцията.

в) Когато се предвижда продуктът да бъде прилаган на човека в множество дози, се представят проучвания за токсичност при многократен прием. Начинът и схемата на приложение отразяват в голяма степен планираната клинична дозировка. В случаите, когато единичната доза може да доведе до продължителна функционалност на секвенцията на нуклеинова киселина у човека, като вариант се разглеждат проучванията за токсичност при многократен прием. Продължителността на проучванията може да бъде по-голяма от тази на стандартните проучвания за токсичност в зависимост от персистенцията на лекарствения продукт за генна терапия и очакваните възможни рискове. Представя се обосновка на продължителността.

г) Проучва се генотоксичността. Стандартните изпитвания за генотоксичност обаче се провеждат само когато такива са необходими за изследването на конкретен замърсител или компонент на системата за доставка.

д) Проучва се канцерогенността. Не се изискват стандартните проучвания за канцерогенност при гризачи в течение на целия им живот. В зависимост от вида на продукта обаче при съответните *in vivo/in vitro* модели се оценява туморогенният потенциал.

е) Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието Представят се проучванията на ефектите върху фертилитета и общата репродуктивна функция. В зависимост от вида на продукта се представят проучвания на ембрио-феталната и перинаталната токсичност и проучвания на предаването на зародишната линия, освен ако непровеждането им е надлежно обосновано в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.

ж) Допълнителни проучвания за токсичност

— Проучвания на интеграцията: За всеки лекарствен продукт за генна терапия се представят проучвания на интеграцията, освен ако отсъствието на такива проучвания не е научно оправдано, напр. поради това, че секвенциите на нуклеинова киселина няма да проникнат в ядрата на клетките. При лекарствените продукти за генна терапия, за които не се очаква да са способни да се интегрират, не се провеждат интеграционни проучвания, ако данните за биоразпределението сочат риск от предаване на зародишната линия.

— Имуногенност и имунотоксичност: Проучват се потенциалните ефекти на имуногенност и имунотоксичност.

4.3. **Специални изисквания за лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и за продуктите, получени чрез тъканно инженерство**

4.3.1. *Фармакология*

а) Първичните фармакологични проучвания са достатъчни за доказване на концепцията. Проучва се взаимодействието на продуктите на основата на клетки с обкръжаващата ги тъкан.

б) Определя се количеството продукт, необходимо за постигане на желания ефект/ефективна доза, и в зависимост от вида на продукта, честотата на дозиране.

▼M9

в) Вторичните фармакологични проучвания се вземат предвид с цел оценка на потенциалните физиологични ефекти, които не са свързани с желания терапевтичен ефект на лекарствения продукт за терапия със соматични клетки и на продукта, получен чрез тъканно инженерство, или на допълнителните вещества, тъй като освен представляващите интерес протеини могат да бъдат секретирани и биологично активни молекули или представляващите интерес протеини могат да имат нежелани целеви местоположения.

4.3.2. *Фармакокинетика*

а) Не се изискват конвенционалните фармакокинетични проучвания за анализ на абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията. Параметри като жизнеспособност, продължителност на живот, разпределение, растеж, диференциация и миграция обаче се изследват, освен ако неизследването им е надлежно обосновано в заявлението въз основа на типа на съответния продукт.

б) При лекарствените продукти за терапия със соматични клетки и продуктите, получен чрез тъканно инженерство, които системно произвеждат биоактивни молекули, се изследва разпределението, продължителността и количеството на експресията.

4.3.3. *Токсикология*

а) Оценява се токсичността на крайния продукт. Взема се предвид индивидуалното изследване на активните вещества, помощни вещества, допълнителни вещества и на евентуалните свързани с процеса замърсявания.

б) Продължителността на наблюденията може да бъде по-голяма, отколкото при стандартните проучвания за токсичност, а очакваният жизнен цикъл на лекарствения продукт, заедно с неговия фармакодинамичен и фармакокинетичен профил се взема предвид. Представя се обосновка на продължителността.

в) Конвенционалните проучвания за канцерогенност и генотоксичност не се изискват, освен по отношение на туморогенния потенциал на продукта.

г) Проучват се потенциалните ефекти за имуногенност и имунотоксичност.

д) При продукти на основата на клетки, които съдържат животински клетки, се разглеждат и свързаните с тях специални проблеми на безопасността като предаване на човека на ксеногенни патогени.

5. СПЕЦИАЛНИ ИЗИСКВАНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА МОДУЛ 5

5.1. **Специални изисквания за всички лекарствени продукти за модерна терапия**

5.1.1. Специалните изисквания на настоящия раздел на част IV са в допълнение на изискванията, определени в част I, модул 5 от настоящото приложение.

5.1.2. Когато клиничното приложение на лекарствени продукти за модерна терапия изисква специална съпътстваща терапия и предполага хирургически манипулации, се анализира и описва терапевтичната процедура като цяло. Представя се информация относно стандартизирането и оптимизирането на тези процедури по време на клиничното им разработване.

Когато медицински изделия, използвани по време на хирургични манипулации за прилагане, имплантиране или поставяне на лекарствения продукт за модерна терапия могат да окажат въздействие върху ефикасността или безопасността на същия, се представя информация за тези изделия.

Определят се специализираните експертни познания, необходими за извършване на дейностите по прилагане, имплантиране, поставяне и последващите дейности. Когато е необходимо, се представя планът за обучение на медицинските специалисти по процедурите на употреба, прилагане, имплантиране или поставяне на тези продукти.

▼M9

5.1.3. Като се има предвид че поради естеството на лекарствените продукти за модерна терапия процесът на тяхното производство може да се промени по време на клиничното разработване, могат да бъдат изискани допълнителни проучвания за доказване на съпоставимостта.

5.1.4. По време на клиничното разработване се прави необходимото по отношение на рисковете, възникващи от потенциални инфекциозни причинители или от използването на материал, получен от животински източници, и на мерките, предприети за тяхното намаляване.

5.1.5. Чрез проучвания за установяване на дозата се определя изборът на доза и схемата на употреба.

5.1.6. Ефикасността на предлаганите индикации се подкрепя с подходящи резултати от клинични изпитвания, използващи клинично значими крайни точки за целевата употреба. При някои клинични състояния може да бъдат изискани доказателства за дългосрочната ефикасност. Представя се стратегията за оценка на дългосрочната ефикасност.

5.1.7. В плана за управление на риска се включва стратегия за дългосрочното последващо проследяване на безопасността и ефикасността.

5.1.8. При комбинираните лекарствени продукти за модерна терапия проучванията за безопасност и ефикасност се проектират за комбинирания продукт като цяло и се извършват с него.

5.2. **Специални изисквания за лекарствените продукти за генна терапия**

5.2.1. *Проучвания на фармакокинетиката у човека*

Проучванията на фармакокинетиката у човека съдържат следните аспекти:

а) проучвания на вирусоотделянето с цел информация относно екскрецията на лекарствения продукт за генна терапия;

б) проучвания на биоразпределението;

в) фармакокинетични проучвания на лекарствения продукт и на частите на генетичната експресия (напр. експресирани протеини или геномни подписи).

5.2.2. *Проучвания на фармакодинамиката у човека*

Проучванията на фармакодинамиката у човека се занимават с експресията и функцията на секвенцията на нуклеинова киселина след прилагане на лекарствения продукт за генна терапия.

5.2.3. *Проучвания за безопасност*

Проучвания за безопасност се занимават със следните аспекти:

а) поява на способни на репликация вектори;

б) поява на нови щамове;

в) пресортиране на съществуващи геномни секвенции;

г) неоплазмена пролиферация вследствие на инсерционна мутагенност.

5.3. **Специални изисквания относно лекарствени продукти за терапия със соматични клетки**

5.3.1. *Лекарствени продукти за терапия със соматични клетки, при които механизмът на действие е на основата на производството на дефинирани активни биомолекули*

При лекарствените продукти за терапия със соматични клетки, при които начинът на действие е на основата на производството на дефинирани активни биомолекули, се представя фармакокинетичният профил (по-специално разпределение, продължителност и количество на експресия) на тези молекули, ако това е подходящо.

▼**M9**

5.3.2. *Биоразпределение, персистенция и дългосрочно прикрепване на компонентите на лекарствения продукт за терапия със соматични клетки*

По време на клиничното разработване се отделя внимание на биоразпределението, персистенцията и дългосрочното прикрепване на лекарствените продукти за терапия със соматични клетки.

5.3.3. *Проучвания за безопасност*

Проучванията за безопасност се занимават със следните аспекти:

а) разпределение и прикрепване след приложение;

б) ектопичното прикрепване;

в) онкогенна трансформация и достоверност на клетъчните/тъканните линии.

5.4. **Специални изисквания за продуктите, получени чрез тъканно инженерство**

5.4.1. *Фармакокинетични проучвания*

Когато конвенционалните фармакокинетични проучвания не са релевантни за продуктите, получени чрез тъканно инженерство, по време на клиничното разработване се разглеждат биоразпределението, персистенцията и разграждането на компонентите на получения чрез тъканно инженерство продукт.

5.4.2. *Фармакодинамични проучвания*

Фармакодинамичните проучвания се разработват и адаптират според спецификата на получените чрез тъканно инженерство продукти. Представят се доказателства за доказване на концепцията и кинетиката на продукта за получаване на целевата регенерация, възстановяване или замяна. Вземат се предвид подходящите фармакодинамични маркери, свързани с целевата функция(и) и структура.

5.4.3. *Проучвания за безопасност*

Прилага се раздел 5.3.3.

▼B

ПРИЛОЖЕНИЕ II

ЧАСТ А

Отменени директиви и последвали изменения в тях (посочени в член 128)

Директива 65/65/ЕИО на Съвета (ОВ 22, 9.2.1965 г.,стр. 369/65)

Директива 66/454/ЕИО на Съвета (ОВ 144, 5.8.1966 г., стр. 2658/66)

Директива 75/319/ЕИО на Съвета (ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 13)

Директива 83/570/ЕИО на Съвета (ОВ L 332, 28.11.1983 г., стр. 1)

Директива 87/21/ЕИО на Съвета (ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 36)

Директива 89/341/ЕИО на Съвета (ОВ L 142, 25.5.1989, стр. 11)

Директива 92/27/ЕИО на Съвета (ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 8)

Директива 93/39/ЕИО на Съвета (ОВ L 214, 24.8.1993 г., стр. 22)

Директива 75/318/ЕИО на Съвета (ОВ L 147, 9.6.1975 г., стр. 1)

Директива 83/570/ЕИО на Съвета

Директива 87/19/ЕИО на Съвета (ОВ L 15, 17.1.1987 г., стр. 31)

Директива 89/341/ЕИО на Съвета

Директива 91/507/ЕИО на Комисията (ОВ L 270, 26.9.1991 г., стр. 32)

Директива 93/39/ЕИО на Съвета

Директива 1999/82/ЕО на Комисията (ОВ L 243, 15.9.1999 г., стр. 7)

Директива 1999/83/ЕО на Комисията (ОВ L 243, 15.9.1999 г., стр. 9)

Директива 75/319/ЕИО на Съвета

Директива 78/420/ЕИО на Съвета (ОВ L 123, 11.5.1978 г., стр. 26)

Директива 83/570/ЕИО на Съвета

Директива 89/341/ЕИО на Съвета

Директива 92/27/ЕИО на Съвета

Директива 93/39/ЕИО на Съвета

Директива 2000/38/ЕО на Комисията (ОВ L 139, 10.6.2000 г., стр. 28)

Директива 89/342/ЕИО на Съвета (ОВ L 142, 25.5.1989 г., стр. 14)

Директива 89/343/ЕИО на Съвета (ОВ L 142 от 25.5.1989 г., стр. 16)

Директива 89/381/ЕИО на Съвета (ОВ L 181, 28.6.1989 г., стр. 44)

Директива 92/25/ЕИО на Съвета (ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 1)

Директива 92/26/ЕИО на Съвета (ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 5)

Директива 92/27/ЕИО на Съвета

Директива 92/28/ЕИО на Съвета (ОВ L 113, 30.4.1992 г., стр. 13)

Директива 92/73/ЕИО на Съвета (ОВ L 297, 13.10.1992 г., стр. 8)

▼B

ЧАСТ Б

Срокове за транспониране в националното право (посочени в член 128)

Директива	Крайна дата за транспониране
Директива 65/65/ЕИО	31 декември 1966 г.
Директива 66/454/ЕИО	—
Директива 75/318/ЕИО	21 ноември 1976 г.
Директива 75/319/ЕИО	21 ноември 1976 г.
Директива 78/420/ЕИО	—
Директива 83/570/ЕИО	31 октомври 1985 г.
Директива 87/19/ЕИО	1 юли 1987 г.
Директива 87/21/ЕИО	1 юли 1987 г. 1 януари 1992 г. ([1])
Директива 89/341/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 89/342/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 89/343/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 89/381/ЕИО	1 януари 1992 г.
Директива 91/507/ЕИО	1 януари 1992 г. ([2]) 1 януари 1995 г. ([3])
Директива 92/25/ЕИО	1 януари 1993 г.
Директива 92/26/ЕИО	1 януари 1993 г.
Директива 92/27/ЕИО	1 януари 1993 г.
Директива 92/28/ЕИО	1 януари 1993 г.
Директива 92/73/ЕИО	31 декември 1993 г.
Директива 93/39/ЕИО	1 януари 1995 г. ([4]) 1 януари 1998 г. ([5])
Директива 1999/82/ЕО	1 януари 2000 г.
Директива 1999/83/ЕО	1 март 2000 г.
Директива 2000/38/ЕО	5 декември 2001 г.

([1]) Срок за транспониране, приложим за Гърция, Испания и Португалия.
([2]) С изключение на раздел А, точка 3.3 от част II на приложението.
([3]) Срок за транспониране, приложим до раздел А, точка 3.3 от част II на приложението.
([4]) С изключение на член 1, параграф 6.
([5]) Срок за транспониране, приложима за член 1, параграф 7.

▼B

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ТАБЛИЦА НА СЪОТВЕТСТВИЕ

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 1, параграфи 1—3	Член 1, параграфи. 1—3										
Член 1, параграф 4			Приложение	Член 1, параграфи 1 и 2							
Член 1, параграф 5											Член 1
Член 1, параграфи 6—9					Член 1, параграф 2						
Член 1, параграф 10						Член 1, параграф 1					
Член 1, параграфи 11—16			Член 29б, параграф 1								
Член 1, параграфи 17 и 18							Член 1, параграф 2				
Член 1, параграф 19								Член 1, параграф 2, второ изречение			
Член 1, параграфи 20—26									Член 1, параграф 2		
Член 1, параграф 27			Член 8, параграф 1								
Член 1, параграф 28			Член 10, параграф 1								

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 2	Член 2, параграф 1										
Член 3, параграфи 1 и 2	Член 1, параграфи 4 и 5 Член 2, параграф 3, първо тире										
Член 3, параграфи 3 и 4	Член 2, параграф 3, второ и трето тире										
Член 3, параграф 5					Член 1, параграф 1						
Член 3, параграф 6						Член 1, параграф 2					
Член 4, параграф 1					Член 1, параграф 3						
Член 4, параграф 2						Член 1, параграф 3					
Член 4, параграф 3	Член 3, втора алинея										
Член 4, параграф 4	Член 6										
Член 5	Член 2, параграф 4										
Член 6, параграф 1	Член 3, параграф 1										
Член 6, параграф 2					Член 2, първо изречение						

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 7					Член 2, второ изречение						
Член 8, параграфи 1 и 2	Член 4, параграфи 1 и 2										
Член 8, параграф 3, букви а)—д)	Член 4, параграф 3,точки 1—5	Член 1, параграф 1									
Член 8, параграф 3, букви е)—и)	Член 4, параграф 3, точки 6—8.1										
Член 8, параграф 3, букви й)—л)	Член 4, параграф 3, точки 9—11										
Член 9					Член 3						
Член 10, параграф 1	Член 4, параграф 3, точка 8.2										
Член 10, параграф 2		Член 1, параграф 2									
Член 11, точки 1—5.3	Член 4а, точки 1—5.3										
Член 11, точка 5.4	Член 4а, точка 5.4			Член 3							

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 11, точки 5.5—6.4	Член 4а, точки 5.5—6.4										
Член 11, точка 6.5	Член 4а, точка 6.6										
Член 11, точка 7	Член 4а, точка 6.5										
Член 11, точки 8—9					Член 4						
Член 12, параграф 1			Член 1								
Член 12, параграфи 2 и 3			Член 2								
Член 13											Член 6, параграф 1 и 2
Член 14, параграфи 1 и 2											Член 7, параграфи 1 и 4
Член 14, параграф 3											Член 4, параграф 2
Член 15											Член 8
Член 16											Член 9
Член 17	Член 7										
Член 18	Член 7а										
Член 19			Член 4								
Член 20			Член 5								

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 21	Член 4б										
Член 22	Член 10, параграф 2										
Член 23	Член 9а										
Член 24	Член 10, параграф 1										
Член 25	Член 9										
Член 26	Член 5										
Член 27			Член 8								
Член 28, параграф 1			Член 9, параграф 3								
Член 28, параграф 2			Член 9, параграф 1								
Член 28, параграф 3			Член 9, параграф 2								
Член 28, параграф 4			Член 9, параграф 4								
Член 29			Член 10								
Член 30			Член 11								
Член 31			Член 12								
Член 32			Член 13								
Член 33			Член 14, параграф 1								
Член 34			Член 14, параграфи 2—4								
Член 35			Член 15								

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 36			Член 15а								
Член 37			Член 15б								
Член 38			Член 15в								
Член 39			Член 14, параграф 5								
Член 40			Член 16								
Член 41			Член 17								
Член 42			Член 18								
Член 43			Член 20, параграф 1								
Член 44			Член 20, параграф 2								
Член 45			Член 20, параграф 3								
Член 46			Член 19								
Член 47			Член 19а								
Член 48			Член 21								
Член 49			Член 23								
Член 50			Член 24								
Член 51, параграфи 1 и 2			Член 22, параграф 1								
Член 51, параграф 3			Член 22, параграф 2								
Член 52			Член 25								
Член 53											Член 3

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 54									Член 2, параграф 1		
Член 55									Член 3		
Член 56									Член 4, параграф 1		
Член 57									Член 5, параграф 2		
Член 58									Член 6		
Член 59									Член 7, параграфи 1 и 2		
Член 60									Член 5, параграф 1 и член 9		
Член 61									Член 10, параграфи 1—4		
Член 62									Член 2, параграф 2 и член 7, параграф 3		
Член 63, параграф 1									Член 4, параграф 2		
Член 63, параграф 2									Член 8		
Член 63, параграф 3									Член 10, параграф 5		

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 64									Член 11, параграф 1		
Член 65									Член 12		
Член 66					Член 5						
Член 67					Член 6, параграф 1						
Член 68											Член 2, параграф 2
Член 69											Член 7, параграфи 2 и 3
Член 70								Член 2			
Член 71								Член 3			
Член 72								Член 4			
Член 73								Член 5, параграф 1			
Член 74								Член 5, параграф 2			
Член 75								Член 6, параграф 2			
Член 76							Член 2				
Член 77							Член 3				
Член 78							Член 4, параграф 1				
Член 79							Член 5				

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 80							Член 6				
Член 81							Член 7				
Член 82							Член 8				
Член 83							Член 9				
Член 84							Член 10				
Член 85											Член 9
Член 86										Член 1, параграфи 3 и 4	
Член 87										Член 2	
Член 88										Член 3, параграфи 1—6	
Член 89										Член 4	
Член 90										Член 5	
Член 91										Член 6	
Член 92										Член 7	
Член 93										Член 8	
Член 94										Член 9	
Член 95										Член 10	
Член 96										Член 11	
Член 97, параграфи 1—4										Член 12, параграфи 1 и 2	

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 97, параграф 5										Член 12, параграф 4	
Член 98										Член 13	
Член 99										Член 14	
Член 100											Член 6, параграф 3
Член 101			Член 29д								
Член 102			Член 29а								
Член 103			Член 29в								
Член 104			Член 29г								
Член 105			Член 29е								
Член 106, параграф 1			Член 29ж								
Член 106, параграф 2			Член 29б, параграф 2								
Член 107			Член 29з								
Член 108			Член 29i								
Член 109						Член 3, параграфи 1—3					
Член 110						Член 3, параграф 4					

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 111, параграф 1			Член 26 параграф 1 и 2								
Член 111, параграф 2				Член 4, параграф 1							
Член 111, параграф 3			Член 26, параграф 3								
Член 112	Член 8		Член 27								
Член 113				Член 4, параграф 2		Член 4, параграф 2					
Член 114, параграф 1				Член 4, параграф 3							
Член 114, параграф 2						Член 4, параграф 3					
Член 115						Член 4, параграф 1					
Член 116	Член 11										
Член 117			Член 28								
Член 118			Член 29								
Член 119											Член 4, параграф 1
Член 120		Член 2а, параграф 1									
Член 121		Член 2б	Член 37а								

▼B

Настояща директива	65/65/ЕИО	75/318/ЕИО	75/319/ЕИО	89/342/ЕИО	89/343/ЕИО	89/381/ЕИО	92/25/ЕИО	92/26/ЕИО	92/27/ЕИО	92/28/ЕИО	92/73/ЕИО
Член 122			Член 30								
Член 123			Член 33								
Член 124											Член 5
Член 125	Член 12		Член 31				Член 4, параграф 2		Член 11, параграф 2	Член 12, параграф 3	
Член 126, параграф 1	Член 21										
Член 126, параграф 2			Член 32								
Член 127			Член 28a								
Член 128	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Член 129	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Член 130	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Приложение I		Приложение									
Приложение II	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Приложение III	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—