COMISIA
EUROPEANĂ

Bruxelles, 26.4.2023
COM(2023) 192 final

ANNEXES 1 to 8

ANEXĂ

la

Propunerea de DIRECTIVĂ A PALAMENTULUI EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI

de instituire a unui cod al Uniunii cu privire la medicamentele de uz uman și de abrogare a Directivei 2001/83/CE și a Directivei 2009/35/CE

{COM(2023) 193 final} - {SEC(2023) 390 final} - {SWD(2023) 191 final} -
{SWD(2023) 192 final} - {SWD(2023) 193 final}

ANEXA I

INFORMAȚIILE MENȚIONATE ÎN CERERE

(1) Numele sau firma și domiciliul sau sediul social ale solicitantului și, după caz, ale producătorului.

(2) Denumirea medicamentului.

(3) Particularitățile calitative și cantitative ale tuturor constituenților medicamentului, inclusiv trimiterea la denumirea comună internațională (DCI) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, în cazul în care există o DCI a medicamentului, sau trimiterea la denumirea chimică.

(4) O evaluare a riscurilor pentru mediu (ERA) în conformitate cu cerințele prevăzute la articolele 22 și 23.

(5) Pentru medicamentele de uz uman care conțin organisme modificate genetic sau care constau în organisme modificate genetic, o evaluare a riscurilor pentru mediu care identifică și caracterizează posibilele pericole pentru sănătatea umană, animale și mediu. Evaluarea se efectuează în conformitate cu elementele descrise la articolul 8 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit] și cu cerințele din anexa II la prezenta directivă, pe baza principiilor stabilite în anexa II la Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului[1], ținând seama de particularitățile medicamentelor.

(6) Descrierea metodei de fabricație.

(7) Indicații terapeutice, contraindicații și reacții adverse.

(8) Posologie, forma farmaceutică, modul și calea de administrare, precum și termenul de valabilitate preconizat.

(9) Explicații pentru orice măsuri de precauție și siguranță care trebuie pentru depozitarea medicamentului, administrarea sa pacienților și eliminarea deșeurilor, împreună cu o indicație referitoare la riscurile potențiale pe care le prezintă medicamentul pentru mediu.

(10) Descrierea metodelor de control folosite de producător.

(11) O confirmare scrisă a faptului că producătorul medicamentului a verificat respectarea de către producătorul substanței active a principiilor de bune practici de fabricație prin realizarea de audituri, în conformitate cu articolul 160. Confirmarea scrisă conține o mențiune privind data auditului și o declarație că rezultatul auditului confirmă faptul că procesul de fabricație respectă principiile de bune practici de fabricație.

(12) Rezultatele:

- (a) testelor farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice),
- (b) testelor nonclinice (toxicologice și farmacologice),
- (c) trialurilor clinice.

[1] Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului – Declarația Comisiei (JO L 106, 17.4.2001, p. 1).

(13) După caz, dovezi provenite din alte surse de date clinice (studii clinice noninterven ionale, registre).

(14) Un rezumat al sistemului de farmacovigilen ă al solicitantului care să includă următoarele elemente:

(a) dovada că solicitantul dispune de serviciile unei persoane calificate responsabile cu farmacovigilen a,

(b) statele membre în care persoana calificată își are re edin a și unde își desfă oară activitatea,

(c) detaliile de contact ale persoanei calificate,

(d) o declara ie cu semnătura solicitantului care să arate că solicitantul dispune de mijloacele necesare pentru a îndeplini sarcinile și responsabilită ile enumerate la capitolul VI,

(e) o trimitere la locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilen ă pentru medicament.

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

(16) O declara ie atestând că trialurile clinice efectuate în afara Uniunii Europene îndeplinesc cerin ele etice prevăzute de Regulamentul (UE) nr. 536/2014.

(17) Un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 62, o machetă a ambalajului exterior, cuprinzând men iunile prevăzute în anexa IV, și a ambalajului direct al medicamentului, cuprinzând men iunile prevăzute la articolul 66, împreună cu prospectul însoțitor în conformitate cu articolul 64.

(18) Un document care să ateste faptul că producătorul este autorizat să producă medicamente în ara sa.

(19) Copii după următoarele:

(a) orice autoriza ie de introducere pe pia ă obținută într-un alt stat membru sau într-o ară ter ă, pentru introducerea pe pia ă a medicamentului, un rezumat al datelor privind siguran a, inclusiv datele disponibile în rapoartele periodice actualizate privind siguran a, în cazul în care acestea există, precum și rapoartele privind reac iile adverse suspectate, însoțite de o listă a statelor membre în care se află în curs de examinare o cerere pentru o autoriza ie de introducere pe pia ă prezentată în conformitate cu prezenta directivă;

(b) rezumatul caracteristicilor produsului propus de către solicitant în conformitate cu articolul 62 sau aprobat de autorită ile competente ale statului membru în conformitate cu articolul 43 și prospectul însoțitor propus în conformitate cu articolul 64 sau aprobat de autorită ile competente ale statului membru în conformitate cu articolul 76;

(c) detaliile oricărei decizii de refuzare a autoriza iei de introducere pe pia ă, pronun ată fie în Uniune, fie într-o ară ter ă, precum și motivele acestei decizii.

(20) O copie a oricărei desemnări a medicamentului ca medicament orfan, astfel cum este definit la articolul 63 din [Regulamentul (CE) nr. 726/2004 revizuit], însoțită de o copie a avizului relevant al Agen iei.

(21) În cazul în care cererea se referă la un antimicrobian, cererea con ine, de asemenea:

a) un plan de stewardship antimicrobian, care conține, în special:

(i) informații privind măsurile de reducere a riscurilor pentru limitarea dezvoltării rezistenței la antimicrobiene legate de utilizarea, prescrierea și administrarea medicamentului;

(ii) modul în care titularul autorizației de introducere pe piață intenționează să monitorizeze și să raporteze autorității competente rezistența la antimicrobian.

b) o descriere a cerințelor speciale de informare prevăzute la articolul 58

c) detalii privind dimensiunea ambalajului care trebuie să corespundă posologiei și duratei tratamentului obișnuite.

(22) În cazul în care o cerere se referă la autorizația de introducere pe piață a unui generator de radionuclizi, în plus față de cerințele prevăzute la articolele 6 și 9, aceasta conține, de asemenea:

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

(b) caracteristicile calitative și cantitative ale eluatului sau ale sublimatului.

(23) Certificate privind bunele practici de fabricație.

ANEXA II

STANDARDE ȘI PROTOCOALE ANALITICE, FARMACOTOXICOLOGICE ȘI CLINICE CU PRIVIRE LA TESTAREA MEDICAMENTELOR

CUPRINS

Introducere și principii generale

Partea I: Cerințele dosarului standardizat pentru autorizația de introducere pe piață

1. Modulul 1: Informații administrative

1.1. Cuprins

1.2. Formular de cerere

1.3. Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor

1.3.1. Rezumatul caracteristicilor produsului

1.3.2. Etichetarea și prospectul însoțitor

1.3.3. Machete și eșantioane

1.3.4. Rezumate ale caracteristicilor produsului aprobate deja în statele membre

1.4. Informații cu privire la specialiști

1.5. Cerințe specifice pentru diferite tipuri de cereri

1.6. Evaluarea riscului de mediu

2. Modulul 2: Rezumate

2.1. Cuprins global

2.2. Introducere

2.3. Rezumat global de calitate

2.4. Rezumat detaliat nonclinic

2.5. Rezumat detaliat clinic

2.6. Rezumat nonclinic

2.7. Rezumat clinic

3. Modulul 3: Informații chimice, farmaceutice și biologice pentru medicamentele care conțin substanțe chimice și/sau biologice active

3.1. Format și prezentare

3.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale

3.2.1. Substanța sau substanțele active

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

3.2.1.2. Procesul de fabricație a substanței(lor) active

3.2.1.3. Caracterizarea substanței(lor) active

3.2.1.4. Controlul substanței(lor) active

3.2.1.5. Standarde sau materiale de referință

3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere al substanței active
3.2.1.7. Stabilitatea substanței(lor) active
3.2.2. Medicamentul finit
3.2.2.1. Descrierea și compoziția medicamentului finit
3.2.2.2. Dezvoltarea farmaceutică
3.2.2.3. Procesul de fabricație a medicamentului finit
3.2.2.4. Controlul excipienților
3.2.2.5. Controlul medicamentului finit
3.2.2.6. Standarde sau materiale de referință
3.2.2.7. Recipientul și închiderea medicamentului finit
3.2.2.8. Stabilitatea medicamentului finit
4. Modulul 4: Rapoarte nonclinice
4.1. Format și prezentare
4.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale
4.2.1. Farmacologie
4.2.2. Farmacocinetică
4.2.3. Toxicologie
5. Modulul 5: Rapoarte ale studiilor clinice
5.1. Format și prezentare
5.2. Cuprins: principii și cerințe fundamentale
5.2.1. Rapoartele studiilor biofarmaceutice
5.2.2. Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane
5.2.3. Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om
5.2.4. Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om
5.2.5. Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță
5.2.5.1. Rapoartele studiilor clinice controlate referitoare la indicația invocată
5.2.5.2. Rapoartele studiilor clinice necontrolate, rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii și rapoartele altor studii clinice
5.2.6. Rapoarte ale experienței după introducerea pe piață
5.2.7. Formularele rapoartelor de caz și listele individuale de pacienți

Partea II: Dosarele pentru autorizația de introducere pe piață și cerințele specifice
1. Uz medical bine stabilit
2. Medicamente în esență similare
3. Date suplimentare necesare în situații specifice
4. Medicamente biosimilare
5. Medicamente cu combinație fixă

6. Documentație pentru cererile de acordare a autorizației în situații excepționale

7. Cereri mixte de acordare a autorizației de introducere pe piață

Partea III: Medicamente speciale

1. Medicamente biologice

1.1. Medicament derivat din plasmă

1.2. Vaccinuri

2. Produse radiofarmaceutice și precursori

2.1. Produse radiofarmaceutice

2.2. Precursori radiofarmaceutici pentru radiomarcare

3. Medicamente homeopate

4. Medicamente din plante

5. Medicamente orfane

Partea IV: Medicamente pentru terapie avansată

1. Introducere

2. Definiții

2.1. Medicament pentru terapie genică

2.2. Medicament pentru terapie celulară somatică

3. Cerințe specifice privind modulul 3

3.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată

3.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

3.2.1. Introducere: produs finit, substanță activă și materiale de start

3.2.1.1. Medicament pentru terapie genică care conține una sau mai multe secvențe de acid nucleic recombinant sau unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic

3.2.1.2. Medicament pentru terapie genică care conține celule modificate genetic

3.2.2. Cerințe specifice

3.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară

3.3.1. Introducere: produs finit, substanță activă și materiale de start

3.3.2. Cerințe specifice

3.3.2.1. Materiale de start

3.3.2.2. Proces de fabricație

3.3.2.3. Caracterizare și strategie de control

3.3.2.4. Excipienți

3.3.2.5. Studii de dezvoltare

3.3.2.6. Materiale de referință

3.4. Cerințe specifice privind dispozitivele medicale care conțin medicamente pentru terapie avansată

3.4.1. Dispozitive medicale care conțin medicamente pentru terapie avansată menționate la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007

3.4.2. Medicamente combinate pentru terapie avansată definite la articolul 2 alineatul (1) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007

4. Cerințe specifice privind modulul 4

4.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată

4.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

4.2.1. Farmacologie

4.2.2. Farmacocinetică

4.2.3. Toxicologie

4.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară

4.3.1. Farmacologie

4.3.2. Farmacocinetică

4.3.3. Toxicologie

5. Cerințe specifice privind modulul 5

5.1. Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată

5.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

5.2.1. Studii farmacocinetice la om

5.2.2. Studii farmacodinamice la om

5.2.3. Studii de siguranță

5.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică

5.3.1. Medicamente pentru terapie celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite

5.3.2. Biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică

5.3.3. Studii de siguranță

5.4. Cerințe specifice privind produsele obținute prin inginerie tisulară

5.4.1. Studii farmacocinetice

5.4.2. Studii farmacodinamice

5.4.3. Studii de siguranță

Introducere și principii generale

(1) Informațiile și documentele care însoțesc o cerere pentru autorizația de introducere pe piață în temeiul articolului 8 și articolului 10 alineatul (1) se prezintă în patru părți, în conformitate cu condițiile stabilite în prezenta anexă și luând în considerare orientarea publicată de Comisie în Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană, volumul 2 B, Aviz pentru solicitanți, Medicamente de uz uman, Prezentarea și conținutul dosarului, Document Tehnic Comun (DTC).

(2) Informațiile și documentele se prezintă în cinci module: modulul 1 furnizează datele administrative specifice comunitare; modulul 2 furnizează rezumate de calitate, nonclinice și clinice; modulul 3 furnizează informații chimice, farmaceutice și biologice, modulul 4 furnizează rapoarte nonclinice, iar modulul 5 furnizează rapoartele studiilor clinice. Această prezentare pune în aplicare un format comun pentru toate regiunile CIA ([2]) (Comunitatea Europeană, Statele Unite ale Americii, Japonia). Cele cinci module menționate trebuie prezentate respectându-se cu strictețe formatul, conținutul și sistemul de numerotare definite detaliat în volumul 2 B al avizului pentru solicitanți menționat mai sus.

(3) Prezentarea Documentului Tehnic Comun comunitar este aplicabilă tuturor tipurilor de cereri pentru autorizația de introducere pe piață, indiferent de procedura aplicată (respectiv centralizată, de recunoaștere reciprocă sau națională) și indiferent dacă acestea se bazează pe o cerere completă sau prescurtată. De asemenea, ea se aplică tuturor tipurilor de produse, inclusiv entităților chimice noi (ECN), produselor radiofarmaceutice, derivatelor din plasmă, vaccinurilor, medicamentelor din plante etc.

(4) La întocmirea dosarului pentru autorizația de introducere pe piață, solicitanții trebuie, de asemenea, să ia în considerare indicațiile științifice referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor de uz uman adoptate de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) și publicate de Agenția Europeană pentru Evaluarea Produselor Medicamentoase (EMEA) și celelalte indicații comunitare farmaceutice publicate de Comisie în diferitele volume ale Normelor de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană.

(5) În ceea ce privește partea calitativă (chimică, farmaceutică și biologică) a dosarului, sunt aplicabile toate monografiile, inclusiv monografiile generale și capitolele generale, din Farmacopeea Europeană.

(6) Procesul de fabricație trebuie să respecte cerințele Directivei 91/356/CEE a Comisiei de stabilire a principiilor și indicațiilor de bune practici de fabricație (BPF) pentru medicamentele de uz uman([3]) și cu principiile și indicațiile de BPF, publicate de Comisie în Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană, volumul 4.

[2] Conferința internațională pentru armonizarea cerințelor tehnice de înregistrare a medicamentelor de uz uman.
[3] JO L 193, 17.7.1991, p. 30.

(7) În cerere se includ toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea medicamentului în cauză, indiferent dacă sunt favorabile sau nefavorabile produsului. În special, se furnizează toate detaliile relevante cu privire la orice testare sau probă farmacotoxicologică sau clinică, incompletă sau întreruptă, referitoare la medicamentul în cauză și/sau la probele finalizate privind indicațiile terapeutice care nu sunt cuprinse în cerere.

(8) Toate trialurile clinice realizate pe teritoriul Comunității Europene trebuie să respecte cerințele Directivei 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice privind evaluarea produselor medicamentoase de uz uman([4]) . Pentru a fi luate în considerare la evaluarea unei cereri, trialurile clinice realizate în afara Comunității Europene, care se referă la medicamente destinate utilizării în Comunitatea Europeană, trebuie concepute, aplicate și raportate în conformitate cu buna practică clinică și principiile etice, pe baza principiilor echivalente dispozițiilor din Directiva 2001/20/CE. Ele se realizează în conformitate cu principiile etice reflectate, de exemplu, în Declarația de la Helsinki.

(9) Studiile (farmacotoxicologice) nonclinice se realizează în conformitate cu dispozițiile referitoare la bunele practici de laborator stabilite de Directiva 87/18/CEE a Consiliului privind armonizarea actelor cu putere de lege și a actelor administrative cu privire la aplicarea principiilor bunelor practici de laborator și verificarea aplicării acestora la testele efectuate asupra substanțelor chimice([5]) și de Directiva 88/320/CEE a Consiliului privind inspecția și verificarea bunelor practici de laborator (BPL)([6]).

(10) Statele membre asigură, de asemenea, realizarea tuturor testelor pe animale în conformitate cu Directiva 86/609/CEE a Consiliului din 24 noiembrie 1986 privind apropierea actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre referitoare la protecția animalelor utilizate în scopuri experimentale sau alte scopuri științifice.

(11) Pentru a monitoriza evaluarea raportului beneficiu/risc, toate informațiile noi care nu sunt cuprinse în cererea inițială și toate informațiile referitoare la farmacovigilență se transmit autorității competente. După acordarea unei autorizații de introducere pe piață, orice modificare a datelor din dosar se transmite autorităților competente, în conformitate cu cerințele din Regulamentele (CE) nr. 1084/2003([7]) și (CE) nr. 1085/2003([8]) ale Comisiei sau, după caz, în conformitate cu dispozițiile naționale și cerințele cuprinse în volumul 9 al Normelor de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană publicate de Comisie.

Prezenta anexă cuprinde patru părți diferite:

[4] JO L 121, 1.5.2001, p. 34.
[5] JO L 15, 17.1.1987, p. 29.
[6] JO L 145, 11.6.1988, p. 35.
[7] A se vedea pagina 1 din prezentul Jurnal Oficial
[8] A se vedea pagina 1 din prezentul Jurnal Oficial

— partea I descrie formatul cererii, rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea, prospectul și cerințele de prezentare pentru cererile standard (modulele 1 – 5);

— partea II prevede o derogare pentru „Cererile specifice”, și anume: utilizarea medicală bine stabilită, produse în esență similare, combinațiile fixe, produsele biosimilare, circumstanțele excepționale și cererile mixte (o parte bibliografie și o parte studii proprii);

— partea III abordează „Cerințele referitoare la cererile speciale” pentru medicamentele biologice (dosarul standard pentru plasmă; dosarul standard pentru antigenul vaccinal), produsele radiofarmaceutice, homeopate, medicamentele din plante și pentru medicamentele orfane;

— partea IV abordează „medicamentele pentru terapie avansată” și privește cerințele specifice pentru medicamentele pentru terapie genică (utilizând sistemul autolog sau alogen uman sau sistemul xenogen) și medicamentele pentru terapie celulară, atât de origine umană, cât și de origine animală, și medicamente de transplant xenogen.

PARTEA I

CERINȚELE DOSARULUI STANDARDIZAT PENTRU AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

1. MODULUL 1: INFORMAȚII ADMINISTRATIVE

1.1. Cuprins

Se furnizează un cuprins exhaustiv al modulelor 1 - 5 ale dosarului depus pentru cererea de autorizație de introducere pe piață.

1.2. Formular de cerere

Medicamentul care constituie obiectul cererii se identifică prin denumirea sa și denumirea substanței(lor) active, împreună cu forma farmaceutică, calea de administrare, concentrația și prezentarea finală, inclusiv ambalajul.

Se furnizează numele și adresa solicitantului, împreună cu numele și adresele producătorilor și ale locurilor în care se realizează diferitele etape ale fabricației [inclusiv producătorul produsului finit și producătorul(ii) substanței(lor) active] și, după caz, numele și adresa importatorului.

Solicitantul specifică tipul cererii și, în cazul în care există mostre, le indică.

La datele administrative se anexează copii ale autorizației de fabricație în conformitate cu definiția de la articolul 40, însoțite de o listă a țărilor în care s-a acordat autorizația, copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 11, aprobate de către statele membre, precum și o listă a țărilor în care s-au depus cereri.

Conform indicațiilor din formularul pentru cerere, solicitanții furnizează, inter alia, informații referitoare la medicamentul care face obiectul cererii, baza juridică a cererii, titularul și producătorul(ii) propuși pentru autorizația de introducere pe piață, informații privind statutul medicamentului orfan, avizele științifice și programul de dezvoltare pediatrică.

1.3. Rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul însoțitor

1.3.1. *Rezumatul caracteristicilor produsului*

Solicitantul propune un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 11.

1.3.2. *Etichetarea și prospectul însoțitor*

Se prezintă un text propus pentru etichetare pentru ambalajul imediat și exterior, precum și pentru prospectul însoțitor. Acestea sunt conforme cu toate elementele obligatorii enumerate în titlul V privind etichetarea medicamentelor de uz uman (articolul 63) și prospectul însoțitor (articolul 59).

1.3.3. *Machete și eșantioane*

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

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

La datele administrative ale formularului pentru cerere se anexează copii ale tuturor rezumatelor caracteristicilor produsului în conformitate cu articolele 11 și 21, aprobate de către statele membre, după caz, și o listă a țărilor în care s-a depus o cerere.

1.4. Informații cu privire la specialiști

Conform articolului 12 alineatul (2), specialiștii trebuie să furnizeze rapoarte detaliate ale observațiilor lor cu privire la documentele și informațiile care constituie dosarul pentru autorizația de introducere pe piață și în special cu privire la modulele 3, 4 și 5 (și anume documentația chimică, farmaceutică și biologică, documentația nonclinică și documentația clinică). Specialiștii trebuie să procedeze la o evaluare critică a calității medicamentului și a investigațiilor realizate pe animale și pe oameni și să prezinte toate datele relevante pentru evaluare.

Aceste cerințe se îndeplinesc prin furnizarea unui rezumat global, a unui rezumat detaliat nonclinic (date din studiile realizate pe animale) și a unui rezumat detaliat clinic privind calitatea care se inserează în modulul 2 al dosarului de cerere pentru autorizația de introducere pe piață. În modulul 1 se prezintă o declarație semnată de specialiști, alături de o scurtă descriere a pregătirii, formării și experienței profesionale a acestora. Specialiștii trebuie să dispună de calificări tehnice sau profesionale corespunzătoare. Se declară relațiile profesionale ale specialistului cu solicitantul.

1.5. **Cerințe specifice pentru diferite tipuri de cereri**

Cerințele specifice pentru diferite tipuri de cereri sunt prezentate în partea II a prezentei anexe.

1.6. **Evaluarea riscului de mediu**

După caz, cererile pentru autorizațiile de introducere pe piață includ un rezumat detaliat de evaluare a posibilelor riscuri pe care le prezintă pentru mediu utilizarea și/sau eliminarea medicamentului și conțin propuneri pentru dispoziții cu privire la o etichetare corespunzătoare. Se discută riscul pe care îl prezintă pentru mediu diseminarea medicamentelor care conțin OMG (organisme modificate genetic) în sensul articolului 2 din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/CEE a Consiliului([9]).

Informațiile legate de riscul pentru mediu se prezintă sub forma unui apendice la modulul 1.

Informațiile se prezintă în conformitate cu dispozițiile din Directiva 2001/18/CE, luându-se în considerare toate documentele de orientare publicate de Comisie în relație cu aplicarea directivei sus-menționate.

Aceste informații conțin următoarele:

— o introducere;

— o copie a eventualei (eventualelor) aprobări în scris pentru diseminarea deliberată în mediu a OMG în scopuri legate de cercetare și dezvoltare în conformitate cu partea B a Directivei 2001/18/CE;

[9] JO L 106, 17.4.2001, p. 1.

— informațiile necesare în temeiul anexelor II - IV la Directiva 2001/18/CE, inclusiv metodele de detectare și identificare, precum și codul unic al OMG, plus orice informații suplimentare referitoare la OMG sau la produsul respectiv, relevante pentru evaluarea riscului pentru mediu;

— un raport de evaluare a riscurilor pentru mediu (ERM) întocmit pe baza informațiilor specificate în anexele III și IV la Directiva 2001/18/CE și în conformitate cu anexa II la Directiva 2001/18/CE;

— luându-se în considerare informațiile de mai sus și ERM, o concluzie care propune o strategie corespunzătoare de gestionare a riscurilor, ce include, cu privire la OMG și produsul în cauză, un plan de monitorizare după introducere pe piață și identificarea tuturor informațiilor specifice care trebuie să figureze în rezumatul caracteristicilor produsului, pe etichetă și în prospectul însoțitor;

— măsuri corespunzătoare pentru informarea publicului.

Se includ semnătura datată a autorului, informații despre pregătirea, formarea și experiența profesională a autorului și o declarație cu privire la relațiile autorului cu solicitantul.

2. MODULUL 2: Rezumate

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

Se aduc în discuție și se analizează punctele critice. Se prezintă rezumate faptice incluzând formate tabelare. Aceste rapoarte furnizează trimiteri încrucișate la formatele tabelare sau la informațiile cuprinse în documentația principală prezentată în modulul 3 (documentația chimică, farmaceutică și biologică), în modulul 4 (documentația nonclinică) și în modulul 5 (documentația clinică).

Informațiile cuprinse în modulul 2 trebuie prezentate respectându-se cu strictețe formatul, conținutul și sistemul de numerotare definite în volumul 2 B din avizul pentru solicitanți. Rezumatele detaliate și rezumatele trebuie să fie conforme cu principiile și cerințele fundamentale stabilite în continuare:

2.1. **Cuprins global**

Modulul 2 conține un cuprins pentru documentația științifică prezentată în modulele 2 – 5.

2.2. Introducere

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

2.3. Rezumat global de calitate

Într-un rezumat global de calitate se prezintă o analiză a informațiilor referitoare la datele chimice, farmaceutice și biologice.

Se subliniază parametrii și punctele cheie critice referitoare la aspectele calitative, precum și justificarea în cazurile în care nu se respectă indicațiile relevante. Acest document are aceeași sferă de aplicare și același plan ca informațiile detaliate corespunzătoare prezentate în modulul 3.

2.4. Rezumat detaliat nonclinic

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

Cu excepția medicamentelor biologice, se include o evaluare a impurităților și a produselor de degradare, alături de efectele farmacologice și toxicologice potențiale ale acestora. Se analizează implicațiile tuturor diferențelor de chiralitate, formă chimică și profil al impurităților dintre compusul utilizat în studiile nonclinice și produsul care urmează să se introducă pe piață.

Pentru medicamentele biologice, se evaluează comparabilitatea dintre materialul utilizat în studiile nonclinice, studiile clinice și medicamentul destinat introducerii pe piață.

Orice excipient nou face obiectul unei evaluări de siguranță specifice.

Se definesc caracteristicile medicamentului, demonstrate de studiile nonclinice, și se analizează implicațiile rezultatelor pentru siguranța medicamentului pentru utilizarea clinică destinată oamenilor.

2.5. Rezumat detaliat clinic

Rezumatul detaliat clinic are ca obiectiv furnizarea unei analize critice a datelor clinice incluse în rezumatul clinic și modulul 5. Se prezintă procedura experimentării clinice a medicamentului, inclusiv conceptul studiului critic, deciziile referitoare la studii și realizarea acestora din urmă.

Se furnizează o scurtă descriere a concluziilor clinice, inclusiv a limitărilor importante, precum și o evaluare a beneficiilor și riscurilor pe baza concluziilor studiilor clinice. Este necesară o interpretare a modului în care rezultatele cu privire la eficacitate și siguranță justifică doza propusă și indicațiile țintă, precum și o evaluare a modului în care rezumatul caracteristicilor produsului și celelalte abordări vor optimiza utilitatea și vor gestiona riscurile.

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

2.6. Rezumat nonclinic

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

— Introducere

— Rezumat scris de farmacologie

— Rezumat tabelar de farmacologie

— Rezumat scris de farmacocinetică

— Rezumat tabelar de farmacocinetică

— Rezumat scris de toxicologie

— Rezumat tabelar de toxicologie.

2.7. Rezumat clinic

Se prezintă un raport faptic de sinteză detaliat al informațiilor clinice cu privire la medicamentul inclus în modulul 5. Acesta include rezultatele tuturor studiilor de biofarmaceutică, ale studiilor de farmacologie clinică și ale studiilor de eficacitate și siguranță. Pentru fiecare studiu este necesar un rezumat.

Informațiile clinice în rezumat se prezintă în ordinea următoare:

— Rezumatul studiilor de biofarmaceutică și al metodelor analitice asociate

— Rezumatul studiilor de farmacologie clinică

— Rezumatul studiilor de eficacitate clinică

— Rezumatul studiilor de siguranță clinică

— Rezumate ale diferitelor studii

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

3.1. **Format și prezentare**

Planul general al modulului 3 este după cum urmează:

— Cuprins

— Corpul de date

— *Substanță activă*

Informații generale

— Nomenclator

— Structură

— Proprietăți generale

Fabricație

— Producătorul(ii)

— Descrierea procedeului de fabricație și controalele procesului de fabricație

— Controlul materialelor

— Controalele etapelor critice și ale produselor intermediare

— Validarea și/sau evaluarea procesului

— Dezvoltarea procesului de fabricație

Caracterizare

— Elucidarea structurii și a altor caracteristici

— Impurități

Controlul substanței active

— Specificație

— Proceduri analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Justificarea specificației

Standarde sau materiale de referință

Sistem de închidere a recipientului

Stabilitate

— Rezumatul și concluziile privind stabilitatea

— Protocolul de stabilitate postaprobare și angajamentul referitor la stabilitate

— Date referitoare la stabilitate

— *Medicamentul finit*

Descrierea și compoziția medicamentului

Dezvoltarea farmaceutică

— Componentele medicamentului

— Substanța activă

— Excipienți

— Medicamentul

— Dezvoltarea formulării

— Supradozări

— Proprietățile fizico-chimice și biologice

— Dezvoltarea procesului de fabricație

— Sistemul de închidere a recipientului

— Atributele microbiologice

— Compatibilitate

Fabricație

— Producătorul(ii)

— Formula loturilor

— Descrierea procedeului de fabricație și controalele procesului de fabricație

— Controalele etapelor critice și ale produselor intermediare

— Validarea și/sau evaluarea procesului

Controlul excipienților

— Specificații

— Proceduri analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Justificarea specificațiilor

— Excipienți de origine umană sau animală

— Excipienți noi

Controlul medicamentului finit

— Specificație/Specificații

— Proceduri analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Caracterizarea impurităților

— Justificarea specificației/specificațiilor

Standarde sau materiale de referință

Sistem de închidere a recipientului

Stabilitate

— Rezumatul și concluziile privind stabilitatea

— Protocolul de stabilitate postaprobare și angajamentul referitor la stabilitate

— Date referitoare la stabilitate

— *Apendice*

— Instalații și echipamente (doar pentru medicamente biologice)

— Evaluarea siguranței agenților adventiționali

— Excipienți

— *Informații comunitare suplimentare*

— Schema de validare a procesului pentru medicament

— Dispozitivul medical

— Certificatul/certificatele de conformitate

— Medicamentele care conțin sau folosesc în procesul de fabricație materiale de origine animală și/sau umană (procedură EST)

— Referințe din literatură

3.2. **Cuprins: principii și cerințe fundamentale**

(1) Datele chimice, farmaceutice și biologice furnizate includ, pentru substanța(le) activă(e) și pentru produsul finit, toate informațiile relevante cu privire la: elaborare, procesul de fabricație, caracterizare și proprietăți, operații și cerințe referitoare la controlul calității, stabilitate, precum și o descriere a compoziției și prezentarea medicamentului finit.

(2) Se furnizează două grupuri principale de informații, referitoare la substanța(le) activă(e), respectiv la medicamentul finit.

(3) În plus, acest modul furnizează informații detaliate cu privire la materialele de bază și materiile prime utilizate în cadrul operațiilor de

fabricație a substanței(lor) active și la excipienții încorporați în formularea medicamentului finit.

(4) Toate procedurile și metodele utilizate pentru fabricarea și controlul substanței active și ale medicamentului finit se descriu suficient de detaliat pentru a permite repetarea acestora în cadrul analizelor de control realizate la cererea autorității competente. Toate metodele de analiză corespund stadiului evoluției științei din momentul respectiv și sunt validate. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Pentru metodele analitice incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) și la capitolul (capitolele) generale.

(5) Monografiile din Farmacopeea Europeană se aplică tuturor substanțelor, preparatelor și formelor farmaceutice prezentate în aceasta. În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naționale.

Cu toate acestea, în cazul în care o materie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea unui stat membru a fost preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurități ce nu sunt controlate în monografia farmacopeei, trebuie să se declare impuritățile respective și limitele maxime admise ale acestora și să se descrie o metodă corespunzătoare de analiză. În cazurile în care o specificație dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea națională a unui stat membru ar putea să fie insuficientă pentru asigurarea calității substanței, autoritățile competente pot solicita titularului autorizației de introducere pe piață mai multe specificații corespunzătoare. Autoritățile competente informează autoritățile responsabile de farmacopeea în cauză. Deținătorul autorizației de introducere pe piață prezintă autorităților responsabile de farmacopeea în cauză detalii privind presupusa insuficiență și specificațiile suplimentare aplicate.

Pentru metodele analitice incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) și la capitolul (capitolele) generale.

(6) În cazul în care materialele de bază și materiile prime, substanța(le) activă(e) sau excipientul (excipienții) nu sunt descrișii nici în Farmacopeea Europeană, nici în farmacopeea unui stat membru, este acceptabilă respectarea monografia unei țări terțe. În asemenea cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoțită de validarea metodelor analitice cuprinse în monografie și, după caz, de o traducere.

(7) În cazul în care substanța activă și/sau materialele de start și materiile prime sau excipientul (excipienții) fac obiectul unei monografii din

Farmacopeea Europeană, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate care, în cazul în care este acordat de către Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și Îngrijirea Sănătății, trebuie prezentat în secțiunea corespunzătoare din acest modul. Se consideră că aceste certificate de conformitate a monografiei din Farmacopeea Europeană înlocuiesc datele relevante din secțiunile corespunzătoare descrise în acest modul. Producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricație nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și Îngrijirea Sănătății.

(8) Pentru o substanță activă bine definită, producătorul substanței active sau solicitantul poate transmite

(i) descrierea detaliată a procesului de fabricație,

(ii) controlul calității pe parcursul procesului de fabricație și

(iii) validarea procesului

într-un document separat adresat direct autorităților competente de către producătorul substanței active sub forma unui dosar standard al substanței active.

Cu toate acestea, în acest caz, producătorul pune la dispoziția solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru medicamentul în cauză. Fabricantul confirmă, în scris, solicitantului că asigură producerea unor loturi constante și faptul că procesul de fabricație sau specificațiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele și informațiile care vin în sprijinul cererii pentru o astfel de modificare trebuie prezentate autorităților competente; de asemenea, aceste documente și informații se furnizează solicitantului, în cazul în care ele privesc partea deschisă a dosarului standard al substanței active.

(9) Măsuri specifice referitoare la prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme bovine (materiale provenind de la rumegătoare): în fiecare etapă a procesului de fabricație, solicitantul trebuie să demonstreze conformitatea materialelor utilizate cu nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*. Demonstrarea conformității cu nota pentru Îndreptar menționată mai sus se poate face fie, de preferință, printr-un certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană care a fost acordat de către Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și

Îngrijirea Sănătății, fie prin furnizarea de date științifice care să justifice această conformitate.

(10) Pentru agenții adventițiali, trebuie prezentate informații care să evalueze riscul cu privire la contaminarea potențială cu agenți adventițiali, indiferent dacă aceștia sunt nevirali sau virali, în conformitate cu indicațiile relevante precum și cu monografia generală și capitolul general din Farmacopeea Europeană.

(11) Eventualele aparaturi și echipamente speciale utilizate în oricare dintre etapele procesului de fabricație și operațiunilor de control ale medicamentului se descriu suficient de detaliat.

(12) Dacă, în conformitate cu articolul 1 alineatul (8) al doilea paragraf sau cu articolul 1 alineatul (9) al doilea paragraf din Regulamentul (UE) 2017/745 al Parlamentului European și al Consiliului([10]), un produs este reglementat prin prezenta directivă, dosarul autorizației de introducere pe piață include, dacă sunt disponibile, rezultatele evaluării conformității părții de dispozitiv cu cerințele generale relevante privind siguranța și performanța prevăzute în anexa I la regulamentul menționat care figurează în declarația de conformitate UE a producătorului sau în certificatul relevant eliberat de un organism notificat care permite producătorului să aplice marcajul CE pe dispozitivul medical.

Dacă dosarul nu include rezultatele evaluării conformității menționate la primul paragraf și dacă, pentru evaluarea conformității dispozitivului, în cazul în care este utilizat separat, este necesară implicarea unui organism notificat în conformitate cu Regulamentul (UE) 2017/745, autoritatea cere solicitantului să furnizeze un aviz cu privire la conformitatea părții dispozitivului cu cerințele generale relevante privind siguranța și performanța prevăzute în anexa I la regulamentul menționat, emis de către un organism notificat desemnat în conformitate cu regulamentul menționat pentru tipul de dispozitiv în cauză.

3.2.1. *Substanța sau substanțele active*

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

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

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

Se furnizează formula structurală, inclusiv stereochimia relativă și absolută, structura moleculară și masa moleculară relativă. Pentru medicamentele biotehnologice se furnizează, dacă e cazul, secvența schematică a aminoacizilor și masa moleculară relativă.

Se furnizează o listă a proprietăților fizico-chimice și a altor proprietăți relevante ale substanței active, inclusiv activitatea biologică pentru medicamentele biologice.

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

În cazul medicamentelor biologice, materiale de start înseamnă orice substanță de origine biologică, cum ar fi microorganisme, organe și țesuturi de origine vegetală sau animală, celule sau fluide (inclusiv sânge sau plasmă) de origine umană sau animală și construcții celulare biotehnologice (substraturi celulare, indiferent dacă sunt recombinante sau nu, inclusiv celule primare).

Un medicament biologic reprezintă un produs a cărui substanță activă este o substanță biologică. O substanță biologică reprezintă o substanță produsă de o sursă biologică sau care este extrasă din aceasta, care pentru caracterizarea sa și pentru determinarea calității sale necesită o combinație de analize fizico-chimice-biologice, împreună cu procesul de producție și controlul acesteia. Următoarele produse se consideră medicamente biologice: medicamentele imunologice și medicamentele pe bază de sânge uman și plasmă umană în sensul definițiilor de la articolul 1 alineatul (4), respectiv alineatul (10); medicamentele care se încadrează în domeniul de aplicare al părții A din anexa la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93; medicamentele pentru terapie avansată definite în partea IV din prezenta anexă.

Toate celelalte substanțe utilizate pentru fabricarea sau extragerea substanței(lor) active dar din care substanța în cauză nu este derivată direct, cum ar fi reactivii, mediile de cultură, serul de embrion bovin, aditivii și tampoanele utilizate în cromatografie etc., se consideră drept materii prime.

3.2.1.2. Procesul de fabricație a substanței(lor) active

a) Descrierea procesului de fabricație a substanței(lor) active reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanței active. Pentru a descrie într-un mod adecvat procesul de fabricație și controlul procesului, trebuie furnizate informațiile corespunzătoare stabilite în indicațiile publicate de agenție.

b) Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței (substanțelor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații care să demonstreze că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

Se enumeră materiile prime și, de asemenea, se prezintă documente care să ateste calitatea și controalele acestora.

Se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de fabricare și testare.

c) Pentru medicamentele biologice se aplică următoarele cerințe suplimentare.

Se face o descriere a originii și istoricului materialelor de start, care se atestă cu documente.

În ceea ce privește măsurile specifice pentru prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul trebuie să demonstreze că substanța activă respectă nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor veterinare și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Atunci când se utilizează bănci de celule, se atestă menținerea caracteristicilor celulare neschimbate la nivelul de pasaj utilizat pentru fabricație și dincolo de acesta.

Materialele de însămânțare, băncile de celule, fondurile de ser și plasmă și alte materiale de origine biologică și, ori de câte ori este posibil, materialele din care sunt derivate se analizează pentru determinarea agenților adventiționali.

În cazul în care prezența unor agenți adventiționali, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul corespunzător se utilizează numai în cazul în care prelucrarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora și acest lucru este validat.

Ori de câte ori este posibil, fabricarea vaccinurilor se realizează cu un sistem de serii de însămânțare și bănci de celule stabilite. Pentru vaccinurile bacteriene și virale, se demonstrează caracteristicile agentului infecțios pe materialul de însămânțare. În afară de aceasta, pentru vaccinurile vii, se demonstrează stabilitatea caracteristicilor de atenuare a microorganismului pe materialul de însămânțare; în cazul în care această dovadă nu este suficientă, caracteristicile de atenuare a microorganismului se demonstrează și în timpul producției.

Pentru medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, se descriu și se atestă cu documente originea, criteriile și metodele pentru colectarea, transportul și păstrarea materialului de start în conformitate cu dispozițiile prevăzute în partea III a prezentei anexe.

Se descriu instalațiile și echipamentele.

d) În fiecare etapă critică se realizează analize și se elaborează criterii de acceptare și, după caz, se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul produselor intermediare și validarea procesului și/sau la studiile de evaluare.

e) În cazul în care prezența unor agenți adventițiali, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul corespunzător se utilizează numai în cazul în care prelucrarea ulterioară asigură eliminarea și/sau inactivarea acestora și acest lucru este validat în secțiunea care tratează subiectul evaluării siguranței virale.

f) Se furnizează o descriere și o analiză a modificărilor importante aduse procesului de fabricație în timpul elaborării și/sau locului de fabricație a substanței active.

3.2.1.3. Caracterizarea substanței (substanțelor) active

Se furnizează date care pun în evidență structura și alte caracteristici ale substanței(lor) active.

Se prezintă confirmarea structurii substanței(lor) active pe baza oricăror metode fizico-chimice și/sau biologice, precum și informații referitoare la impurități.

3.2.1.4. Controlul substanței (substanțelor) active

Se furnizează informații detaliate cu privire la specificațiile utilizate pentru controlul de rutină al substanței(lor) active, justificarea alegerii acestor specificații, metodele de analiză și validarea acestora.

Se prezintă rezultatele controalelor desfășurate pe loturi individuale produse pe parcursul procesului de obținere.

3.2.1.5. Standarde sau materiale de referință

Preparatele de referință și normele pentru acestea se identifică și se descriu detaliat. Dacă este relevant, se utilizează materialele de referință chimice și biologice din Farmacopeea Europeană.

3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere al substanței active

Se furnizează o descriere a recipientului și a sistemului (sistemelor) de închidere ale substanței active.

3.2.1.7. Stabilitatea substanței (substanțelor) active

a) Se face sinteza tipurilor de studii realizate, a protocoalelor utilizate și a rezultatelor studiilor

b) Se prezintă, într-un format corespunzător, rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, inclusiv informații cu privire la metodele analitice utilizate pentru a genera datele și validarea acestor metode.

c) Se furnizează protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate.

3.2.2. *Medicamentul finit*

3.2.2.1 Descrierea și compoziția medicamentului finit

Se furnizează o descriere a medicamentului finit și a compoziției acestuia. Informațiile includ descrierea formei farmaceutice și a compoziției, cu toate componentele medicamentului finit, cantitatea acestora per unitate, funcția componentelor următoare:

— substanța (substanțele) activă (active);

— componenta(ele) excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, îngroșători, emulgatori, substanțe aromatice și aromatizante etc.;

— componentele învelișului exterior al medicamentelor (capsule tari, capsule moi, capsule rectale, drajeuri, comprimate filmate etc.), destinate ingerării sau administrării pacientului pe altă cale;

— la aceste informații se adaugă orice alte date relevante referitoare la tipul de recipient și, după caz, la modul de închidere al acestuia, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează medicamentul și care se livrează împreună cu acesta.

„Terminologia uzuală” ce urmează să se utilizeze la descrierea componentelor medicamentelor, reprezintă, prin derogare de la aplicarea celorlalte dispoziții de la articolul 8 alineatul (3) litera (c):

— pentru substanțele care apar în Farmacopeea Europeană sau, dacă nu, în farmacopeea națională a unuia dintre statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;

— pentru alte substanțe, denumirea comună internațională (DCI) recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, sau, în lipsa acesteia, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire comună internațională sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;

— pentru coloranți, identificarea prin codul „E” stabilit care le-a fost atribuit de Directiva 78/25/CEE a Consiliului din 12 decembrie 1977 privind apropierea legislațiilor statelor membre cu privire la materiile colorante care pot fi adăugate în produsele medicamentoase ([11]) și/sau în Directiva 94/36/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 30 iunie 1994 privind coloranții autorizați pentru utilizarea în produsele alimentare([12]) .

Pentru a furniza „compoziția cantitativă” a substanțelor active din medicamentele finite, este necesar, în funcție de forma farmaceutică în cauză, să se precizeze, pentru fiecare substanță activă, masa sau numărul de unități de activitate biologică, fie pe doză standard fie pe unitate de masă sau volum.

Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt desemnate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, în cazul în care este necesar sau relevant, cu ajutorul masei entității sau entităților active ale moleculei.

Pentru medicamentele ce conțin o substanță activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri pentru obținerea autorizației de introducere pe piață într-un stat membru, datele cantitative cu privire la o substanță activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa entității sau entităților active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor medicamentelor, autorizate

[11] JO L 11, 14.1.1978, p. 18.
[12] JO L 237, 10.9.1994, p. 13.

ulterior în statele membre, se stabilește în același mod pentru aceeași substanță activă.

Unitățile de activitate biologică se utilizează la substanțele care nu pot fi definite molecular. În cazul în care o unitate internațională de activitate biologică a fost definită de către Organizația Mondială a Sănătății, se utilizează această unitate. În cazul în care nu există o unitate internațională definită, unitățile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informații clare cu privire la activitatea substanței prin utilizarea, după caz, a unităților din Farmacopeea Europeană.

3.2.2.2. Dezvoltare farmaceutică

Prezentul capitol este consacrat informațiilor cu privire la studiile de dezvoltare realizate pentru a stabili dacă forma dozării, formularea, procesul de fabricație, sistemul de închidere a recipientului, atributele microbiologice și instrucțiunile de utilizare sunt adecvate pentru utilizarea prevăzută specificată în dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață.

Studiile descrise în prezentul capitol sunt distincte de analizele de control de rutină realizate în conformitate cu specificațiile. Se identifică și se descriu parametrii critici ai formulării și ai atributelor procesului care influențează reproductibilitatea loturilor, performanțele medicamentului și calitatea medicamentului. După caz, datele suplimentare coroboratoare trebuie indicate prin trimitere la capitolele relevante din modulul 4 (rapoartele studiilor nonclinice) și din modulul 5 (rapoartele studiilor clinice) din dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață.

a) Se prezintă documente care să ateste compatibilitatea substanței active cu excipienții și caracteristicile fizico-chimice esențiale ale substanței active care pot influența performanța produsului finit sau compatibilitatea dintre diferitele substanțe în cazul produselor combinate.

b) Se prezintă documente care să ateste alegerea excipienților, în special cu privire la funcțiile și concentrația fiecăruia dintre aceștia.

c) Se furnizează o descriere a produsului finit, luând în considerare calea de administrare și utilizarea propuse.

d) Se justifică eventualele supradozări admisibile din formulare (formulări).

e) În ceea ce privește proprietățile fizico-chimice și biologice, se analizează și se prezintă documente care să justifice toți parametrii relevanți pentru performanța produsului finit.

f) Se indică selecția și optimizarea procesului de fabricație, precum și diferențele dintre procesul/procesele de fabricație utilizat(e) pentru a produce loturi clinice esențiale și procesul utilizat pentru fabricarea medicamentului finit propus.

g) Se prezintă documente care să ateste caracterul corespunzător al recipientului și al sistemului de închidere ale recipientului utilizate pentru păstrarea, transportul și utilizarea medicamentului finit. Ar putea să fie necesar să se ia în considerare o eventuală interacțiune dintre medicamentul și ambalaj.

h) Se prezintă documente care să ateste atributele microbiologice ale formei de dozare referitoare la produsele sterile și nesterile în conformitate cu prescripțiile din Farmacopeea Europeană.

i) Pentru a furniza informații adecvate și coroboratoare pentru etichetare, se prezintă documente care să ateste compatibilitatea produsului finit cu diluantul/diluanții de reconstituire sau dispozitivele de dozare.

3.2.2.3. Procesul de fabricație a medicamentului finit

a) Descrierea metodei de fabricație care se anexează la cererea pentru obținerea autorizației de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (d), se proiectează astfel încât să ofere o imagine corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.

În acest sens, descrierea include cel puțin următoarele:

— menționarea diferitelor etape de fabricație, inclusiv controalele procesului și criteriile de acceptare, astfel încât să se poată aprecia dacă procesele utilizate în fabricația formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o modificare adversă a componentelor;

— pentru fabricația continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauție luate pentru asigurarea omogenității produsului finit;

— studiile experimentale care validează procesul de fabricație, în cazul în care nu se utilizează o metodă standard de fabricație sau în cazul în care metoda de fabricație este periculoasă pentru produs;

— pentru medicamentele sterile, detalii cu privire la procesele de sterilizare și/sau procedeele aseptice utilizate;

— rețeta de fabricație detaliată a lotului.

Se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de fabricare și testare.

b) Se includ informații referitoare la analizele de control care ar putea fi realizate în etapele intermediare ale procesului de fabricație în vederea asigurării consecvenței procesului de producție.

Aceste analize sunt esențiale pentru verificarea conformității medicamentului cu formula, în cazul în care, în mod excepțional, solicitantul propune o metodă analitică pentru testarea produsului finit care nu include determinarea tuturor substanțelor active (sau a tuturor componentelor excipienților care îndeplinesc aceleași condiții ca substanțele active).

Același lucru este valabil în situația în care controlul calității produsului finit depinde de analizele de control intermediar, în special în cazul în care medicamentul este definit în principal prin metoda de preparare a acestuia.

c) Se furnizează descrierea, documentația și rezultatele studiilor de validare pentru etapele critice sau pentru studiile critice utilizate în procesul de fabricație.

3.2.2.4. Controlul excipienților

a) Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanței(lor) active, identificându-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului. Se furnizează informații cu privire la calitatea și controlul acestor materiale. Se furnizează informații care să demonstreze că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

Coloranții îndeplinesc, în toate cazurile, cerințele Directivei 78/25/CEE și/sau ale Directivei 94/36/CE. În plus, coloranții îndeplinesc criteriile de puritate stabilite în Directiva 95/45/CE, modificată.

b) Pentru fiecare excipient, se prezintă detaliat specificațiile și justificările acestora. Procedurile analitice se descriu și se validează într-un mod adecvat.

c) Se acordă o atenție deosebită excipienților de origine umană sau animală.

În ceea ce privește măsurile specifice pentru prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme animale, solicitantul trebuie să demonstreze și pentru excipienți că medicamentul respectă nota pentru Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul medicamentelor veterinare și actualizările acestuia, publicate de către Comisie în *Jurnalul Oficial al Uniunii Europene*.

Demonstrarea conformității cu nota pentru Îndreptar menționată anterior se poate face fie, de preferință, prin prezentarea unui certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare referitoare la encefalopatiile spongiforme transmisibile din Farmacopeea Europeană, fie prin furnizarea de date științifice care să justifice această conformitate.

d) Excipienți noi:

Pentru un excipient/excipienții utilizat/utilizați pentru prima dată într-un medicament sau pe o cale de administrare nouă, se furnizează detalii complete cu privire la fabricație, caracterizare și controale, cu trimiteri încrucișate la datele privind siguranța coroboratoare, atât nonclinice, cât și clinice, în conformitate cu formatul pentru substanța activă descris anterior.

Se prezintă un document care conține informațiile chimice, farmaceutice și biologice detaliate. Formatul acestor informații respectă aceeași ordine pe care o respectă capitolul consacrat substanței(lor) active din modulul 3.

Informațiile despre un excipient nou/excipienți noi pot fi prezentate sub forma unui document autonom ce urmează formatul descris la punctele anterioare. În cazul în care solicitantul diferă de producătorul excipientului nou, documentul autonom menționat anterior trebuie pus la dispoziția solicitantului spre a fi prezentat autorității competente.

Informații suplimentare despre studiile de toxicitate pentru excipientul nou se furnizează în modulul 4 al dosarului.

În modulul 5 se furnizează studii clinice.

3.2.2.5. Controlul medicamentului finit

Pentru controlul medicamentului finit, un lot de medicament finit conține toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de material și au suferit aceeași serie de operații în procesul de fabricație și/sau

sterilizare sau, pentru un proces de producție continuu, toate unitățile obținute într-un termen dat.

Cu excepția cazului în care există o justificare corespunzătoare, abaterea maximă acceptabilă pentru conținutul de substanță activă din produsul finit este mai mică sau egală cu ± 5 % în momentul fabricației.

Se furnizează informații detaliate cu privire la specificații (eliberare și termen de valabilitate), justificarea pentru alegerea acestora, metodele de analiză și validarea lor.

3.2.2.6. Standarde sau materiale de referință

Se identifică și se descriu detaliat preparatele și normele de referință utilizate pentru testarea medicamentului finit, în cazul în care nu s-au prezentat deja în secțiunea referitoare la substanța activă.

3.2.2.7. Recipientul și sistemul de închidere ale medicamentului finit

Se furnizează o descriere a recipientului și a sistemului/sistemelor de închidere, inclusiv identitatea fiecăruia dintre ambalajele imediate și specificațiile acestora. Specificațiile includ descrierea și identificarea. După caz, se includ metode non-farmaceutice (validate).

Pentru ambalajele exterioare nefuncționale, se furnizează numai o descriere succintă. Pentru ambalajele exterioare funcționale, se furnizează informații suplimentare.

3.2.2.8. Stabilitatea medicamentului finit

a) se sintetizează tipurile de studii realizate, protocoalele utilizate și rezultatele studiilor;

b) se prezintă, într-un format corespunzător, rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, inclusiv informațiile cu privire la metodele analitice utilizate pentru a genera datele și validarea acestor metode; pentru vaccinuri, după caz, se furnizează informații cu privire la stabilitatea cumulativă;

c) se furnizează protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate.

4. MODULUL 4: RAPOARTE NONCLINICE

4.1. **Format și prezentare**

Planul general al modulului 4 este după cum urmează:

— Cuprins

— Rapoartele studiilor

— *Farmacologie*

— Farmacodinamică primară

— Farmacodinamică secundară

— Farmacologie de siguranță

— Interacțiuni farmacodinamice

— *Farmacocinetică*

— Metode analitice și rapoarte de validare

— Absorbție

— Distribuire

— Metabolism

— Excreție

— Interacțiuni farmacocinetice (nonclinice)

— Alte studii de farmacocinetică

— *Toxicologie*

— Toxicitatea după doza unică

— Toxicitatea după doză repetată

— Genotoxicitate

— *In vitro*

— *In vivo* (inclusiv evaluări toxicocinetice coroboratoare)

— Carcinogenicitate

— Studii pe termen lung

— Studii pe termen scurt sau mediu

— Alte studii

— Toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării

— Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce

— Dezvoltarea embrio-fetală

— Dezvoltarea prenatală și postnatală

— Studiile în care puii (animale tinere) se tratează și/sau se evaluează suplimentar

— Toleranță locală

— *Alte studii de toxicitate*

— Antigenitate

— Imunotoxicitate

— Studii privind mecanismele

— Dependență

— Metaboliți

— Impurități

— Altele

— Referințe din literatură

4.2. **Cuprins: principii și cerințe fundamentale**

Se acordă o atenție deosebită următoarelor elemente selectate.

(1) Testele toxicologice și farmacologice trebuie să indice:

a) toxicitatea potențială a produsului și orice efecte toxice periculoase sau nedorite care pot apărea la oameni în condițiile propuse de utilizare; se recomandă determinarea acestora în raport cu starea patologică în cauză;

b) proprietățile farmacologice ale produsului, atât în relație calitativă, cât și în relație cantitativă cu utilizarea propusă la om. Toate rezultatele trebuie să fie viabile și să aibă aplicabilitate generală. Ori de câte ori este cazul, se utilizează metode matematice și statistice pentru conceperea metodelor experimentale și pentru evaluarea rezultatelor.

În afară de aceasta, este necesar să se ofere clinicienilor informații cu privire la potențialul terapeutic și toxicologic al produsului.

(2) Pentru medicamentele biologice, ca medicamentele imunologice și medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, s-ar putea să fie necesară adaptarea dispozițiilor din prezenta parte la fiecare produse în parte; în consecință, solicitantul justifică programul de testare efectuat.

La stabilirea programului de testare, se iau în considerare următoarele:

toate testele care necesită administrarea repetată a produsului se elaborează luându-se în considerare posibilitatea formării de anticorpi și a efectelor interferenței acestora;

se iau în considerare examinarea funcției de reproducere, a toxicității embrionare/fetale și perinatale, a potențialului mutagen și a potențialului cancerigen. În cazul în care sunt incriminate alte

componente decât substanța(ele) activă(e), validarea eliminării acestora poate înlocui studiul.

(3) Se investighează proprietățile toxicologice și farmacocinetice ale unui excipient utilizat pentru prima dată în domeniul farmaceutic.

(4) În cazul în care există posibilitatea unei degradări considerabile în timpul păstrării medicamentului, trebuie să se ia în considerare toxicologia produselor de degradare.

4.2.1. *Farmacologie*

Studiul de farmacologie urmează două linii distincte de abordare.

— În primul rând, acțiunile legate de utilizarea terapeutică se investighează și se descriu în detaliu. În cazul în care este posibil, se utilizează teste recunoscute și validate, atât *in vivo,* cât și *in vitro*. Tehnicile experimentale noi trebuie descrise detaliat, astfel încât să permită reproducerea acestora. Rezultatele se exprimă sub formă cantitativă, utilizând, de exemplu, curbele doză-efect, curbele timp-efect etc. Ori de câte ori este posibil, se fac comparații cu o substanță sau cu substanțe cu o acțiune terapeutică similară.

— În al doilea rând, solicitantul investighează efectele farmacodinamice potențiale indezirabile ale substanței asupra funcțiilor fiziologice. Aceste investigații se realizează la doze în intervalul terapeutic anticipat și peste acesta. Trebuie să se facă o descriere amănunțită a metodelor experimentale, cu excepția cazului în care acestea sunt metode standard, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora, iar investigatorul trebuie să stabilească validitatea acestora. În cazul în care există suspiciuni cu privire la modificările răspunsurilor care rezultă în urma administrării repetate a substanței, acestea trebuie investigate.

Pentru interacțiunea farmacodinamică a medicamentelor, premisele farmacologice sau indicațiile efectului terapeutic pot sugera teste pentru combinațiile de substanțe active. În primul caz, studiul farmacodinamic evidențiază acele interacțiuni care ar putea crea o combinație valoroasă în întrebuințarea terapeutică. În al doilea caz, în cazul în care justificarea științifică a combinației se obține prin experimentare terapeutică, investigația stabilește dacă este posibilă demonstrarea efectelor anticipate ale combinației pe animale și se investighează, cel puțin, importanța oricăror efecte colaterale.

4.2.2. *Farmacocinetică*

Farmacocinetica reprezintă studiul traseului substanței active și al metaboliților acesteia în interiorul organismului și cuprinde studiul absorbției, distribuției, metabolismului (biotransformării) și excretării substanțelor respective.

Studiul acestor faze diferite se poate realiza în principal prin metode fizice, chimice sau eventual biologice, precum și prin observarea activității farmacodinamice normale a substanței în cauză.

Informațiile referitoare la distribuție și eliminare sunt necesare în toate situațiile în care aceste date sunt indispensabile pentru determinarea dozajului la oameni și pentru substanțele chemoterapeutice (antibiotice etc.) și substanțele a căror întrebuințare depinde de efectele lor nefarmacodinamice (de exemplu numeroși agenți de diagnostic etc.).

De asemenea, se pot realiza studii *in vitro*, cu avantajul utilizării de material uman în scopul comparării cu elemente de origine animală (adică fixare proteică, metabolism, interacțiune între medicamente).

Este necesară investigația farmacocinetică a tuturor substanțelor active din punct de vedere farmacologic. Pentru combinațiile noi de substanțe cunoscute, care au fost investigate în conformitate cu dispozițiile prezentei directive, s-ar putea să nu fie necesare investigații farmacocinetice, în cazul în care testele de toxicitate și experimentarea terapeutică justifică omiterea acestora.

Programul farmacocinetic trebuie conceput astfel încât să permită compararea și extrapolarea dintre animal și uman.

4.2.3. *Toxicologie*

a) Toxicitatea după doză unică

Un test de toxicitate după doza unică înseamnă un studiu calitativ și cantitativ al reacțiilor toxice care pot să apară în urma unei singure administrări a substanței sau substanțelor active conținute în medicamentul în cauză, în proporția și starea fizico-chimică în care sunt prezente în produsul efectiv.

Testul de toxicitate după doza unică trebuie să se realizeze în conformitate cu indicațiile relevante publicate de agenție.

b) Toxicitatea după doză repetată

Scopul testelor de toxicitate după doză repetată este evidențierea modificărilor fiziologice și/sau anatomopatologice induse de administrarea repetată a substanței active sau a unei combinații de substanțe active studiate și determinarea relației dintre modificările respective și dozele administrate.

În general, se preferă realizarea a două teste: unul pe termen scurt, care durează între două și patru săptămâni, și altul pe termen lung. Durata celui din urmă depinde de condițiile utilizării clinice. Scopul acestuia este descrierea efectelor indezirabile potențiale cărora trebuie să li se acorde atenție în cadrul studiilor clinice. Durata este definită în indicațiile relevante publicate de agenție.

c) Genotoxicitatea

Studiul potențialului mutagen și clastogen are ca scop evidențierea modificărilor pe care le poate provoca o substanță în materialul genetic al indivizilor sau al celulelor. Substanțele mutagene pot prezenta un risc pentru sănătate, dat fiind faptul că expunerea la o substanță mutagenă prezintă riscul inducerii mutației în celulele de reproducere, cu posibilitatea de dereglări ereditare, precum și riscul mutațiilor somatice, incluzându-le pe cele care conduc la cancer. Aceste studii sunt obligatorii pentru orice substanță nouă.

d) Carcinogenitatea

În mod normal, sunt necesare teste care să evidențieze efectele carcinogene:

1. Aceste studii se realizează pentru orice medicament a cărui utilizare clinică preconizată are loc pe o perioadă prelungită din viața pacientului, fie continuu, fie repetat, în mod intermitent.

2. Aceste studii se recomandă pentru anumite medicamente, în cazul în care există motive de îngrijorare cu privire la potențialul lor carcinogen, de exemplu de la produse din aceeași clasă sau cu o structură similară, sau din dovezile rezultate în urma studiilor de toxicitate după doză repetată.

3. Nu sunt necesare studiile pe compușii a căror genotoxicitate este neechivocă, dat fiind faptul că se presupune că aceștia sunt carcinogeni transspecii, care prezintă un risc pentru oameni. În cazul în care un asemenea medicament este destinat administrării cronice la oameni, poate fi necesar un studiu cronic pentru detectarea efectelor tumorigene precoce.

e) Toxicitatea asupra funcției de reproducere și asupra dezvoltării

Investigarea unei posibile deteriorări a funcției de reproducere la masculi sau la femele, precum și efectele nocive asupra urmașilor se realizează prin intermediul unor teste adecvate.

Aceste teste cuprind studii ale efectelor asupra funcției de reproducere la masculi sau la femele adulte, studii ale efectelor toxice și teratogene în toate etapele de dezvoltare de la concepție la maturitatea sexuală, precum și ale efectelor latente, când medicamentul supus investigării este administrat la femei în timpul sarcinii.

Omiterea acestor teste trebuie justificată.

În funcție de utilizarea indicată a medicamentului, se pot justifica studii suplimentare care să se adreseze dezvoltării, atunci când medicamentul se administrează copiilor.

Studiile de toxicitate embrio-fetală se realizează, de obicei, pe două specii de mamifere, dintre care una trebuie să fie alta decât o specie de rozătoare. Studiile perinatale și postnatale se efectuează cel puțin la o specie. În cazul în care se cunoaște că metabolismul unui medicament la o anumită specie este similar cu cel al omului, este de dorit includerea speciei respective. Se recomandă, de asemenea, ca una dintre specii să fie aceeași cu una dintre speciile utilizate în studiile de toxicitate după doză repetată.

Atunci când se stabilește proiectul studiului trebuie să fie luat în considerare nivelul de cunoaștere științifică din momentul în care a fost depusa cererea.

f) Toleranță locală

Scopul studiilor de toleranță locală este de a stabili dacă medicamentele (atât substanțele active, cât şi excipienții) sunt tolerate la locurile din organism care pot veni în contact cu medicamentul, ca rezultat al administrării lui pentru utilizare clinică. Strategia de testare se stabilește astfel încât orice efecte mecanice ale acțiunii de administrare sau ale acțiunilor pur fizico-chimice ale produsului să poată fi diferențiate de cele toxicologice sau farmacodinamice.

Testarea tolerantei locale trebuie să fie condusă cu preparatul în curs de dezvoltare pentru utilizare la om, folosindu-se vehiculul şi/sau excipienții în tratarea grupului/grupurilor martor. Ori de câte ori este necesar, se includ substanțe de control/referință pozitive.

Proiectul testelor de toleranță locală (alegerea speciilor, durata, frecventa şi calea de administrare a dozelor) depinde de problema de investigat şi de condițiile propuse pentru administrarea în studiile clinice. După caz, se realizează reversibilitatea leziunilor locale.

Studiile pe animale pot fi substituite cu teste *in vitro* validate, cu condiția ca rezultatele testelor să fie de o calitate și o utilitate comparabile în vederea evaluării siguranței.

Potențialul de sensibilizare al substanțelor chimice care se aplică pe piele (de exemplu, cutanat, rectal, vaginal) trebuie să fie evaluat pe cel puțin unul dintre sistemele de testare disponibile în mod curent (determinarea pe cobai sau testul ganglionului limfatic local).

5. MODULUL 5: RAPOARTE ALE STUDIILOR CLINICE

5.1. Format și prezentare

Planul general al modulului 5 este după cum urmează:

— Cuprinsul rapoartelor studiilor clinice

— Enumerarea în formă tabelară a tuturor studiilor clinice

— Rapoartele studiilor clinice

  — *Rapoartele studiilor biofarmaceutice*

    — Rapoartele studiilor de biodisponibilitate

    — Rapoartele studiilor de biodisponibilitate și de bioechivalență

    — Rapoartele studiilor corelației *in vitro - in vivo*

    — Rapoartele metodelor bioanalitice și analitice

  — *Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane*

    — Rapoartele studiilor privind legarea de proteinele plasmatice

    — Rapoartele studiilor de metabolism hepatic şi interacțiune

    — Rapoartele studiilor care utilizează alte biomateriale umane

  — *Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om*

    — Rapoartele studiilor de farmacocinetică și de toleranță inițială la subiecții sănătoși

    — Rapoartele studiilor de farmacocinetică și de toleranță inițială la pacienți

    — Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor intrinseci

    — Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor extrinseci

    — Rapoartele studiilor de farmacocinetică la populație

— *Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om*

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică și de farmacocinetică/farmacodinamică la subiecții sănătoși

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică și de farmacocinetică/farmacodinamică la pacienți

— *Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță*

— Rapoartele studiilor clinice controlate pertinente pentru indicația revendicată

— Rapoartele studiilor clinice necontrolate

— Rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii, inclusiv analize formale integrate, metaanalize și analize de legătură

— Alte rapoarte de studiu

— *Rapoartele experienței după introducerea pe piață*

— Referințe din literatură

5.2. **Cuprins: principii și cerințe fundamentale**

Se acordă o atenție deosebită următoarelor elemente selectate.

a) Informațiile clinice ce urmează să fie prezentate în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (i) și articolul 10 alineatul (1) trebuie să permită o evaluare suficient de bine fondată și valabilă din punct de vedere științific a îndeplinirii, de către medicament, a criteriilor care reglementează acordarea autorizației de introducere pe piață. În consecință, o cerință fundamentală o reprezintă prezentarea tuturor trialurilor clinice, atât a celor favorabile, cât și a celor nefavorabile.

b) Trialurile clinice trebuie să fie precedate întotdeauna de teste farmacologice și toxicologice, realizate pe animale în conformitate cu dispozițiile modulului 4 din prezenta anexă. Investigatorul trebuie să ia cunoștință de concluziile studiilor farmacologice și toxicologice și, prin urmare, solicitantul trebuie să-i ofere cel puțin broșura investigatorului, care conține toate informațiile relevante cunoscute înainte de inițierea unui trial clinic, inclusiv date chimice, farmaceutice și biologice, date toxicologice, de farmacocinetică și de farmacodinamică, obținute pe animale, precum și rezultatele trialurilor clinice anterioare, cu date adecvate pentru a justifica natura, amploarea și durata studiului propus; rapoartele farmacologice și toxicologice se prezintă la cerere. Pentru materialele de origine umană sau animală, se utilizează toate mijloacele disponibile pentru asigurarea siguranței privind transmiterea agenților infecțioși înainte de începerea unui trial.

c) Titularii autorizațiilor de introducere pe piață trebuie să ia măsurile necesare pentru ca documentele referitoare la trialurile clinice esențiale (inclusiv

formularele raportului de caz), altele decât dosarele medicale ale subiecților, să fie păstrate de proprietarii datelor:

— timp de cel puțin 15 ani după finalizarea sau întreruperea studiului;

— sau cel puțin doi ani după acordarea ultimei autorizații de introducere pe piață în Comunitatea Europeană și în cazurile în care nu există cereri de introducere pe piață depuse sau urmând să fie depuse în Comunitatea Europeană;

— sau timp de cel puțin doi ani după întreruperea oficială a dezvoltării clinice a medicamentului pentru investigație clinică.

Dosarele medicale ale pacienților trebuie păstrate în conformitate cu legislația în vigoare și în conformitate cu termenul maxim admis de spitalul, instituția publică sau clinica privată în cauză.

Cu toate acestea, documentele pot fi reținute pe o perioadă mai lungă de timp, în cazul în care acest lucru este necesar în virtutea cerințelor reglementare aplicabile sau de comun acord cu sponsorul. Sponsorul are responsabilitatea de a informa spitalul, instituția sau clinica cu privire la momentul în care nu mai este necesară reținerea acestor documente.

Sponsorul sau alt posesor al datelor păstrează, în întregime, pe perioada autorizării produsului, toate documentele privind studiul. Această documentație include: protocolul care include justificarea, obiectivele, modelul statistic și metodologia studiului, cu condițiile în care se realizează și se gestionează acesta și detaliile referitoare la medicamentul pentru investigație clinică, medicamentul de referință și/sau placebo utilizat; procedurile de exploatare standard; toate avizele în scris asupra protocolului și procedurilor; broșura investigatorului; Formularele raportului de caz pentru fiecare subiect inclus în studiu; raportul final; certificatul/certificatele de audit, în cazul în care există. Sponsorul sau posesorul ulterior păstrează raportul final timp de cinci ani după ce medicamentul nu mai este autorizat.

În plus, pentru studiile realizate în cadrul Comunității Europene, titularul autorizației de introducere pe piață ia toate măsurile suplimentare pentru a asigura documentația în conformitate cu dispozițiile Directivei 2001/20/CE și pentru a aplica indicațiile detaliate.

Se prezintă documente în sprijinul oricărei modificări privind posesia datelor.

Toate datele și documentele se pun la dispoziția autorităților relevante, la cererea acestora.

d) Informațiile referitoare la fiecare trial clinic trebuie să fie suficient de amănunțite pentru a permite o apreciere obiectivă, după cum urmează:

— protocolul care include justificarea, obiectivele, modelul statistic și metodologia studiului, cu condițiile în care se realizează și se gestionează acesta și detaliile referitoare la medicamentul pentru investigație clinică utilizat;

— certificatul/certificatele de audit, dacă sunt disponibile;

— lista cu investigatorul/investigatorii și, pentru fiecare investigator, se prezintă numele, adresa, funcțiile, calificările și activitățile clinice, statul unde a fost realizat trialul clinic, ansamblul informațiilor cu privire la fiecare pacient, incluzând formularele raportului de caz pentru fiecare subiect al studiului;

— raportul final, semnat de investigator și, pentru trialurile realizate în mai multe centre, de toți investigatorii sau de investigatorul coordonator (principal).

e) Informațiile referitoare la trialurile clinice menționate anterior se prezintă autorităților competente. Cu toate acestea, cu acordul autorităților competente, solicitantul poate să omită o parte din aceste informații. Documentația completă se prezintă imediat, la cerere.

Investigatorul exprimă, în concluziile sale cu privire la dovezile experimentale, o opinie cu privire la siguranța produsului în condiții normale de utilizare, toleranța, eficacitatea acestuia și orice informații utile referitoare la indicații și contraindicații, dozaj și durata medie a tratamentului, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului, precum și simptomele clinice ale supradozajului. La raportarea rezultatelor unui studiu efectuat în mai multe centre, investigatorul principal exprimă, în concluziile sale, o părere cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului pentru investigație clinică, în numele tuturor centrelor.

f) Se face un rezumat al observațiilor clinice pentru fiecare studiu, în care se indică următoarele:

1) numărul și sexul subiecților tratați;

2) selecția și distribuția pe vârste a grupelor de pacienți investigați și testele comparative;

3) numărul pacienților retrași prematur din studiu și motivele acestei retrageri;

4) în cazul în care s-au realizat studii controlate în condițiile menționate anterior, dacă grupul martor:

— nu a primit tratament;

— a primit un placebo;

— a primit un alt medicament cu efect cunoscut;

— a primit alt tratament decât terapia cu medicamente.

5) frecvența reacțiilor adverse observate;

6) detalii referitoare la pacienții pentru care ar putea exista un risc sporit, de exemplu persoanele în vârstă, copiii, femeile în timpul sarcinii sau menstruației, sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenție deosebită;

7) parametrii sau criteriile de evaluare a eficacității și rezultatele interpretate în funcție de acești parametri;

8) o evaluare statistică a rezultatelor, în cazul în care acest lucru este necesar pentru reprezentarea studiilor și a factorilor variabili implicați.

g) În afară de aceasta, investigatorul prezintă întotdeauna observațiile sale cu privire la:

1) orice semne de obișnuință, dependență sau dificultate în dezobișnuirea pacienților de medicamentul în cauză;

2) orice interacțiuni cu alte medicamente administrate concomitent, care au fost observate;

3) criteriile care determină excluderea unor pacienți din studiu;

4) eventualele decese care survin pe parcursul studiului sau în perioada următoare.

h) Informațiile referitoare la o nouă combinație de substanțe medicamentoase trebuie să fie identice cu cele necesare pentru medicamente noi și trebuie să dovedească siguranța și eficacitatea combinației.

i) Omiterea totală sau parțială a datelor trebuie explicată. În cazul în care în timpul studiului se obțin rezultate neașteptate, trebuie realizate alte teste toxicologice și farmacologice preclinice, care trebuie revizuite.

j) În cazul în care medicamentul este destinat pentru o administrare pe termen lung, se oferă detalii cu privire la orice modificare a acțiunii farmacologice în urma administrării repetate, precum și a stabilirii unui dozaj pe termen lung.

5.2.1. *Rapoartele studiilor biofarmaceutice*

Se furnizează rapoartele studiilor de biodisponibilitate, rapoartele studiilor comparative de biodisponibilitate, rapoartele studiilor de bioechivalență, rapoartele privind studiul corelatei *in vitro* şi *in vivo* și metodele bioanalitice și analitice.

În afară de aceasta, după caz, se realizează o evaluare a biodisponibilității, în cazul în care este necesară demonstrarea bioechivalenței medicamentelor menționate la articolul 10 alineatul (1) litera (a).

5.2.2. *Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizând biomateriale umane*

În sensul prezentei anexe, biomateriale umane înseamnă orice proteine, celule, țesuturi, și materiale asociate derivate din surse umane care se utilizează *in vitro* sau *ex vivo* pentru a evalua proprietățile farmacocinetice ale medicamentelor.

În această privință, trebuie furnizate rapoarte ale studiului privind legarea de proteine plasmatice, ale studiilor de metabolism hepatic și de interacțiune a substanței active și ale studiilor care utilizează alte biomateriale umane.

5.2.3. *Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om*

a) Se descriu următoarele caracteristici farmacocinetice:

— absorbție (viteză și intensitate);

— distribuție;

— metabolism;

— excreție.

Se descriu aspectele clinice importante, care includ implicarea datelor cinetice în elaborarea schemei pentru administrarea medicamentului, în special pentru pacienții cu risc, și diferențele dintre om și speciile de animale utilizate în studiile preclinice.

În afară de studiile farmacocinetice standard cu probe multiple, analizele farmacocinetice ale populației pe baza colectării prin sondaj de probe pe parcursul studiilor clinice pot, de asemenea, să abordeze aspecte legate de contribuțiile factorilor intrinseci și extrinseci la variabilitatea relației doză-răspuns farmacocinetic. Se furnizează rapoarte ale studiilor farmacocinetice și de toleranță inițială la subiecții sănătoși și la pacienți, rapoarte ale studiilor farmacocinetice care să evalueze efectele factorilor intrinseci și extrinseci și rapoarte ale studiilor farmacocinetice pe populație.

b) În cazul în care medicamentul urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte medicamente, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Se investighează interacțiunile farmacocinetice dintre substanța activă și alte medicamente sau substanțe medicamentoase.

5.2.4. *Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om*

a) Se demonstrează acțiunea farmacodinamică corelată cu eficacitatea, care include:

— relația doză - răspuns și durata ei în timp;

— justificarea dozajului și a condițiilor de administrare;

— modul de acțiune, dacă este posibil.

Se descrie acțiunea farmacodinamică care nu are legătură cu eficacitatea.

Demonstrarea efectelor farmacodinamice la om nu este suficientă, în sine, pentru justificarea concluziilor referitoare la un posibil efect terapeutic specific.

b) În cazul în care medicamentul urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte medicamente, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acțiunii farmacologice.

Se investighează interacțiunile farmacodinamice dintre substanța activă și alte medicamente sau substanțe medicamentoase.

5.2.5. *Rapoartele studiilor de eficacitate și siguranță*

5.2.5.1. Rapoartele studiilor clinice controlate referitoare la indicația revendicată

În general, trialurile clinice se realizează sub formă de „trialuri clinice controlate” și, în cazul în care este posibil, aleatorii și, după caz, în raport cu un placebo și în raport cu un medicament bine stabilit și cu valoare terapeutică demonstrată; orice altă schemă se motivează. Tratamentul grupurilor martor variază de la caz la caz și depinde, de asemenea, de considerente etice și de domeniul terapeutic; astfel, s-ar putea ca, în anumite situații, să fie mai adecvată compararea eficacității unui medicament nou cu cea a unui medicament stabilit, cu o valoare terapeutică dovedită, decât cu efectul unui placebo.

(1) În măsura în care este posibil, în special în studiile în care efectul produsului nu se poate măsura în mod obiectiv, se iau măsuri pentru evitarea erorilor, care includ metode de randomizare și de aplicare a procedeului „orb”.

(2) Protocolul trialului clinic trebuie să includă o descriere amănunțită a metodelor statistice ce urmează să fie utilizate, numărul și motivele includerii pacienților (inclusiv o estimare a semnificației studiului), importanța acordată și o descriere a unității statistice. Măsurile luate pentru evitarea subiectivismului, în special metodele de randomizare, se susțin cu documente. Nu trebuie să se considere că includerea unui număr mare de subiecți într-un studiu poate înlocui, în mod adecvat, un trial controlat corespunzător.

Datele de siguranță se revizuiesc luându-se în considerare ghidurile publicate de către Comisie, abordându-se o atenție deosebită evenimentelor care conduc la modificări ale dozei sau necesitatea unui tratament concomitent, reacțiilor adverse grave, reacțiilor care conduc la retragere și deceselor. Se identifică eventualii pacienți sau grupe de pacienți care prezintă un nivel ridicat de risc, acordându-se o atenție deosebită pacienților potențial vulnerabili care ar putea fi prezenți în număr redus, de exemplu copii, femei însărcinate, persoane de vârsta a treia fragile, persoane cu anormalități evidente ale metabolismului sau excreției etc. Se descrie implicația evaluării siguranței pentru posibilele utilizări ale medicamentului.

5.2.5.2. Rapoartele studiilor clinice necontrolate, rapoartele analizelor datelor obținute în cadrul mai multor studii și rapoartele altor studii clinice

Se furnizează rapoartele menționate.

5.2.6. *Rapoarte ale experienței după introducerea pe piață*

În cazul în care medicamentul este autorizat deja în țări terțe, se furnizează informații cu privire la reacțiile adverse ale medicamentului în cauză și ale medicamentelor ce conțin aceeași substanță activă/aceleași substanțe active, dacă este posibil, în funcție de ratele utilizării produsului.

5.2.7. *Formularele rapoartelor de caz şi listele individuale de pacienți*

În cazul în care se furnizează în conformitate cu indicațiile relevante publicate de către agenție, formularele raportului de caz și listele individuale de pacienți se furnizează și se prezintă în aceeași ordine ca rapoartele studiilor clinice și se indexează după studiu.

PARTEA II

DOSARELE PENTRU AUTORIZAȚIA DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ ȘI CERINȚELE SPECIFICE

Anumite medicamente prezintă caracteristici specifice de o asemenea natură încât toate cerințele dosarului de cerere pentru autorizația de introducere pe piață stabilite în partea I a prezentei anexe trebuie adaptate. Pentru a lua în considerare aceste situații particulare, solicitanții respectă o prezentare corespunzătoare și adaptată a dosarului.

1. UTILIZAREA MEDICALĂ BINE STABILITĂ

Pentru medicamentele a(le) căror substanță(e) activă(e) are/au o „utilizare medicală bine stabilită” în conformitate cu articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii), cu o eficacitate cunoscută și un grad acceptabil de siguranță, se aplică regulile specifice prezentate în continuare.

Solicitantul prezintă modulele 1, 2 și 3 descrise în partea I a prezentei anexe.

Pentru modulele 4 și 5, se descriu, printr-o bibliografie științifică detaliată, caracteristicile nonclinice și clinice.

Pentru a demonstra utilizarea medicală bine stabilită, se aplică următoarele reguli specifice:

a) Factorii care trebuie luați în considerare pentru a stabili utilizarea medicală bine stabilită a componentelor medicamentelor sunt:

— perioada de timp în care s-a utilizat substanța;

— aspectele cantitative ale utilizării substanței;

— gradul de interes științific față de utilizarea substanței (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată) și

— coerența evaluărilor științifice.

În consecință, este posibil să fie necesare termene diferite pentru definirea „utilizării bine stabilite” a diferitelor substanțe. Cu toate acestea, în orice caz, termenul necesar pentru definirea „utilizării bine stabilite” a unei componente dintr-un medicament nu trebuie să fie mai mic de un deceniu de la prima utilizare sistematică și documentată a substanței în cauză ca medicament în Comunitate.

b) Documentația prezentată de solicitant trebuie să cuprindă toate aspectele evaluării siguranței și/sau eficacității și trebuie să includă sau să facă trimitere la o recenzie a literaturii de specialitate, luând în considerare studiile realizate înainte și după introducerea pe piață și literatura științifică publicată, referitoare la studii, sub formă de studii epidemiologice, în special studii epidemiologice comparative. Trebuie comunicată toată documentația, atât cea favorabilă, cât și cea nefavorabilă. În ceea ce privește dispozițiile referitoare la „utilizarea bine stabilită”, este în special necesar să se clarifice faptul că și „trimiterea bibliografică” la alte surse de dovezi (studii după

introducerea pe piață, studii epidemiologice etc.), nu numai datele referitoare la teste și studii, poate servi drept o dovadă valabilă a siguranței și eficacității unui produs, în cazul în care o cerere explică și justifică utilizarea acestor surse de informație într-un mod satisfăcător.

c) Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță și/sau eficacitate, în lipsa anumitor studii.

d) Rezumatele detaliate nonclinice și/sau clinice trebuie să explice relevanța datelor prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piață. Trebuie să se stabilească cazul în care produsul studiat se poate considera ca fiind similar cu produsul pentru care se va acorda autorizația de introducere pe piață, în ciuda diferențelor existente.

e) Experiența după introducerea pe piață pentru alte produse care conțin aceleași componente are o importanță deosebită și se recomandă ca solicitantul să acorde o atenție specială acestui subiect.

2. MEDICAMENTE ÎN ESENȚĂ SIMILARE

a) Cererile în baza articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (i) (produse similare în esență) conțin datele prevăzute în modulele 1, 2 și 3 din partea I a prezentei anexe, cu condiția ca solicitantul să fi primit aprobarea titularului autorizației originale de introducere pe piață în vederea trimiterilor încrucișate la conținutul modulelor 4 și 5 ale acestuia.

b) Cererile în baza articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (iii) (produse similare în esență, respectiv produse generice) conțin datele prevăzute în modulele 1, 2 și 3 din partea I a prezentei anexe, împreună cu datele referitoare la biodisponibilitate și bioechivalență cu medicamentul original, cu condiția ca acesta din urmă să nu fie un medicament biologic (a se vedea partea II, punctul 4, Medicamente biosimilare).

Pentru aceste produse, rezumatele detaliate/rezumatele nonclinice/clinice acordă o atenție deosebită următoarelor elemente:

— motivele pentru care se invocă similaritatea esențială;

— un rezumat al impurităților prezente în loturile de substanță (substanțe) activă (active), precum și al impurităților din medicamentul finit (și, după caz, al produselor de descompunere rezultate în timpul depozitării) propus spre utilizare în medicamentul care urmează să fie introdus pe piață, alături de o evaluare a acestor impurități;

— o evaluare a studiilor de bioechivalență sau o prezentare a motivelor pentru care nu s-au realizat studii cu privire la indicația referitoare la „investigarea biodisponibilității și bioechivalenței”;

— o actualizare a literaturii de specialitate publicate, relevante pentru substanță și pentru cererea de față. Poate fi acceptabilă adnotarea în acest scop a articolelor din revistele specializate;

— fiecare afirmație din rezumatul caracteristicilor medicamentului care nu se cunoaște sau nu se poate deduce din proprietățile medicamentului și/sau ale grupului terapeutic al acestuia ar trebui să fie analizată în rezumatele detaliate/rezumatele nonclinice/clinice și coroborată cu literatura de specialitate publicată și/sau cu studii suplimentare.

— după caz, în cazul în care un solicitant invocă similaritatea esențială, acesta trebuie să furnizeze date suplimentare care să demonstreze echivalența proprietăților de siguranță și eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivați ale/ai unei substanțe active autorizate.

3. DATE SUPLIMENTARE NECESARE ÎN SITUAȚII SPECIFICE

În cazul în care substanța activă a unui medicament similar în esență conține aceeași fracțiune terapeutică pe care o conține produsul original autorizat asociată cu o sare diferită/un complex esteric/un derivat diferit, se prezintă dovezi că nu are loc nicio schimbare a farmacocineticii fracțiunii, a farmacodinamicii și/sau a toxicității care ar putea modifica profilul siguranței/eficacității. În caz contrar, această asociație se consideră drept o substanță activă nouă.

În cazul în care medicamentul este destinat unei utilizări terapeutice diferite sau este prezentat într-o formă farmaceutică diferită sau urmează să fie administrat pe căi diferite sau în doze diferite sau cu o posologie diferită, trebuie prezentate rezultatele testelor toxicologice și farmacologice și/sau ale trialurilor clinice corespunzătoare.

4. MEDICAMENTE BIOSIMILARE

Dispozițiile de la articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (iii) ar putea să nu fie suficiente în cazul medicamentelor biologice. În cazul în care informațiile necesare pentru produsele în esență similare (produse generice) nu permit demonstrarea naturii similare a două medicamente biologice, se furnizează date suplimentare, în special profilul toxicologic și clinic.

În cazul în care un medicament, în conformitate cu definiția din partea I punctul 3.2 din prezenta anexă, care se referă la un medicament original pentru

care s-a acordat autorizație de introducere pe piață în Comunitate, se prezintă în vederea obținerii unei autorizații de introducere pe piață de către un solicitant independent după data de expirare a perioadei de protecție a datelor, se aplică procedura prezentată în continuare.

— Informațiile care urmează să se furnizeze nu se limitează la modulele 1, 2 și 3 (date biologice, chimice și farmaceutice), completate cu date referitoare la bioechivalență și biodisponibilitate. Tipul și cantitatea datelor suplimentare (adică date toxicologice și alte date nonclinice și clinice corespunzătoare) se stabilesc de la caz la caz, în conformitate cu indicațiile relevante.

— Datorită diversității medicamentelor biologice, autoritatea competentă impune necesitatea studiilor identificate prevăzute în modulele 4 și 5, care să ia în considerare caracteristicile specifice ale fiecărui medicament în parte.

Principiile generale care urmează să se aplice sunt stabilite într-o indicație care ia în considerare caracteristicile medicamentului biologic în cauză, publicată de agenție. În cazul în care medicamentul autorizat inițial are mai mult de o singură indicație, eficacitatea și siguranța medicamentului a cărui similaritate se invocă trebuie justificată sau, în cazul în care este necesar, demonstrată separat pentru fiecare dintre indicațiile invocate.

5. MEDICAMENTE CU COMBINAȚIE FIXĂ

Cererile în temeiul articolului 10 alineatul (1) litera (b) se referă la medicamentele noi compuse din cel puțin două substanțe active care nu au fost autorizate anterior ca medicament cu combinație fixă.

Pentru aceste cereri, se depune un dosar complet (modulele 1 - 5) pentru medicamentul cu combinație fixă. După caz, se furnizează informații cu privire la locurile de fabricație și agenții adventiționali și o evaluare a siguranței.

6. DOCUMENTAȚIE PENTRU CERERILE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI ÎN SITUAȚII EXCEPȚIONALE

În cazul în care, în conformitate cu dispozițiile articolului 22, solicitantul poate să demonstreze că nu poate furniza date amănunțite cu privire la eficacitatea și siguranța în condiții normale de utilizare, deoarece:

— indicațiile pentru produsul în discuție se întâlnesc atât de rar, încât solicitantul nu are posibilitatea să prezinte dovezi amănunțite sau

— la stadiul actual al cunoștințelor științifice, nu se pot prezenta informații amănunțite sau

— colectarea unor astfel de informații ar fi contrară principiilor general acceptate ale eticii medicale,

autorizația de introducere pe piață se poate acorda, sub rezerva anumitor obligații specifice.

Aceste obligații pot include următoarele:

— solicitantul parcurge un program de studii stabilit, într-un termen determinat de autoritatea competentă, program ale cărui rezultate constituie temeiul unei reevaluări a profilului utilitate/risc;

— medicamentul în cauză se poate furniza doar cu prescripție medicală și se poate administra, în anumite cazuri, numai sub strictă supraveghere medicală, eventual într-un spital, iar în cazul produselor radiofarmaceutice, de către o persoană autorizată;

— prospectul însoțitor și informațiile medicale atrag atenția medicului practician asupra faptului că informațiile existente referitoare la medicamentul în cauză nu sunt încă suficiente în anumite privințe determinate.

7. CERERI MIXTE DE ACORDARE A AUTORIZAȚIEI DE INTRODUCERE PE PIAȚĂ

Cererile mixte pentru autorizația de introducere pe piață înseamnă dosare de cerere pentru autorizația de introducere pe piață pentru care modulele 4 și/sau 5 constă dintr-o combinație de rapoarte ale unor studii nonclinice și/sau clinice limitate realizate de către solicitant și de trimiteri bibliografice. Toate celelalte module au aceeași structură ca aceea descrisă în partea I a prezentei anexe. Autoritatea competentă acceptă formatul propus prezentat de către solicitant de la caz la caz.

PARTEA III

MEDICAMENTE SPECIALE

Prezenta parte stabilește cerințele specifice referitoare la natura medicamentelor identificate.

1. MEDICAMENTE BIOLOGICE

1.1. **Medicament derivat din plasmă**

Pentru medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană și prin derogare de la dispozițiile modulului 3, cerințele din dosar menționate în „Informațiile referitoare la materialele de start și materiile prime” pentru materialele de start derivate din sânge/plasmă umană se pot înlocui cu un dosar

standard pentru plasmă, certificat în conformitate cu dispozițiile din prezenta parte.

a) P r i n c i p i i

În sensul prezentei anexe:

— Dosar standard pentru plasmă înseamnă o documentație autonomă, distinctă de dosarul pentru autorizația de introducere pe piață, care furnizează toate informațiile relevante privind caracteristicile întregii plasme umane utilizate ca material de start și/sau materie primă pentru fabricarea subfracțiilor/fracțiilor intermediare, a componentelor excipientului și a substanței(lor) active, care fac parte din medicamentele sau dispozitivele medicale prevăzute de Directiva 2000/70/CE din 16 noiembrie 2000 a Parlamentului European și a Consiliului de modificare a Directivei 93/42/CE a Consiliului cu privire la dispozitivele medicale care conțin produse stabile derivate din sânge uman sau plasmă umană([13]).

— Fiecare centru sau instituție de fracționare/procesare a plasmei umane pregătește și actualizează în permanență ansamblul de informații detaliate relevante referitoare la dosarul standard pentru plasmă.

— Dosarul standard pentru plasmă se prezintă agenției sau autorității competente de către solicitantul unei autorizații de introducere pe piață sau de către titularul unei autorizații de introducere pe piață. În cazurile în care solicitantul unei autorizații de introducere pe piață sau titularul unei autorizații de introducere pe piață diferă de titularul dosarului standard pentru plasmă, dosarul standard pentru plasmă se pune la dispoziția solicitantului sau titularului autorizației de introducere pe piață în vederea transmiterii către autoritatea competentă. În orice caz, solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață își asumă integral răspunderea pentru medicamentul în cauză.

— Autoritatea competentă care evaluează autorizația de introducere pe piață așteaptă emiterea certificatului de către agenție înainte de a lua o decizie cu privire la cerere.

— Orice dosar pentru autorizația de introducere pe piață care conține o componentă pe bază de plasmă umană face trimitere la dosarul standard pentru plasmă corespunzător plasmei utilizate ca material de bază/materie primă.

b) C u p r i n s

[13] JO L 313, 13.12.2000, p. 22.

În conformitate cu dispozițiile articolului 109, astfel cum a fost modificat prin Directiva 2002/98/CE, care stabilește cerințele pentru donatori și testarea donărilor, dosarul standard pentru plasmă include informații cu privire la plasma utilizată ca material de bază/materie primă, în special:

(1) Originea plasmei

(i) informații cu privire la centrele sau institutele în care se realizează colectarea sângelui/plasmei, inclusiv inspecția și aprobarea, și date epidemiologice cu privire la infecțiile transmisibile prin sânge;

(ii) informații cu privire la centrele sau instituțiile în care se testează donările și amestecurile de plasmă, inclusiv situația referitoare la inspecție și aprobare;

(iii) criterii de selecție/excludere a donatorilor de sânge/plasmă;

(iv) sistemul adoptat pentru a permite trasabilitatea căii urmate de fiecare donare, de la instituția de colectare a sângelui/plasmei până la produsul final și invers.

(2) Calitatea și siguranța plasmei

(i) conformitatea cu monografiile din Farmacopeea Europeană;

(ii) testarea donărilor/plasmă și amestecurilor în vederea detectării agenților infecțioși, inclusiv informații cu privire la metodele de analiză și, în cazul amestecurilor de plasmă, validarea datelor rezultate din analizele utilizate;

(iii) caracteristicile tehnice ale pungilor pentru colectarea sângelui și plasmei, inclusiv informațiile privind soluțiile anticoagulante utilizate;

(iv) condițiile de depozitare și transport al plasmei;

(v) procedurile pentru eventuala evidență ținută și/sau perioada de carantină;

(vi) caracteristicile amestecului de plasmă.

(3) Sistemul adoptat între producătorul medicamentului derivat din plasmă și/sau entitatea care se ocupă de fracționarea/prelucrarea plasmei, pe de o parte, și centrele sau instituțiile de colectare și analiză a sângelui/plasmei, pe de altă parte, care definește condițiile interacțiunii lor și specificațiile convenite.

În plus, dosarul standard pentru plasmă furnizează o listă a medicamentelor pentru care este valabil dosarul standard pentru plasmă, indiferent dacă medicamentele în cauză au obținut sau sunt pe cale să obțină o autorizație de introducere pe piață, inclusiv a medicamentelor menționate la articolul 2 din Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului privind aplicarea bunei practici clinice în realizarea de trialuri clinice pentru medicamente de uz uman.

c) Evaluare și certificare

— Pentru medicamentele încă neautorizate, solicitantul autorizației de introducere pe piață furnizează autorității competente un dosar complet, care este însoțit de un dosar standard separat pentru plasmă, în cazul în care nu există deja unul.

— Dosarul standard pentru plasmă face obiectul unei evaluări științifice și tehnice realizate de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația comunitară privind dosarul standard pentru plasmă, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Dosarul standard pentru plasmă se actualizează și se recertifică anual.

— Modificările aduse ulterior termenilor din dosarul standard pentru plasmă trebuie să urmeze procedura de evaluare prevăzută în Regulamentul (CE) nr. 542/95 al Comisiei([14]) privind examinarea modificării condițiilor unei autorizații de introducere pe piață care face parte din domeniul de aplicare al Regulamentului (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurii comunitare de autorizare și supraveghere a medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a Agenției Europene pentru Medicamente([15]) . Condițiile de evaluare a acestor modificări sunt stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1085/2003.

— Într-o a doua etapă în raport cu dispozițiile de la prima, a doua, a treia și a patra liniuță, autoritatea competentă care urmează să acorde sau care a acordat autorizația de introducere pe piață ia în considerare certificarea,

[14] JO L 55, 11.3.1995, p. 15.
[15] JO L 214, 24.8.1993, p. 1.

recertificarea sau modificarea dosarului standard pentru plasmă privind medicamentul (medicamentele) în cauză.

— Prin derogare de la dispozițiile de la a doua liniuță de la prezentul punct (evaluare și certificare), în cazurile în care un dosar standard pentru plasmă corespunde numai medicamentelor derivate din sânge/plasmă a căror autorizație de introducere pe piață se limitează la un singur stat membru, autoritatea competentă a statului membru în cauză procedează la evaluarea științifică și tehnică a dosarului standard pentru plasmă menționat.

1.2. **Vaccinuri**

Pentru vaccinurile de uz uman și prin derogare de la dispozițiile modulului 3 privind „Substanța(le) activă(e)”, se aplică următoarele cerințe în cazul în care se bazează pe utilizarea unui dosar standard pentru antigenul vaccinal.

Dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață a unui vaccin, altul decât vaccinul pentru gripa umană, include în mod necesar un dosar standard pentru antigenul vaccinal pentru fiecare antigen utilizat în vaccinuri care reprezintă o substanță activă din vaccinul respectiv.

a) P r i n c i p i i

În sensul prezentei anexe:

— Dosar standard pentru antigenul vaccinal înseamnă o secțiune autonomă a unui dosar de cerere pentru autorizația de introducere pe piață pentru un vaccin, care cuprinde toate informațiile relevante de natură biologică, farmaceutică și chimică cu privire la fiecare dintre substanțele active care fac parte din medicamentul respectiv. Partea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente și/sau polivalente prezentate de același solicitant sau deținător de autorizație de introducere pe piață.

— Un vaccin poate conține unul sau mai multe antigene vaccinale diferite. Într-un vaccin există tot atâtea substanțe active câte antigene vaccinale.

— Un vaccin combinat conține cel puțin două antigene vaccinale diferite destinate să prevină una sau mai multe boli infecțioase.

— Un vaccin monovalent reprezintă un vaccin care conține un antigen vaccinal destinat să prevină o singură boală infecțioasă.

b) C u p r i n s

Dosarul standard pentru antigenul vaccinal cuprinde următoarele informații extrase din partea relevantă (Substanța activă) a modulului 3 privind „Datele de calitate” definite în partea I a prezentei anexe:

Substanța activă

1. Informații generale, inclusiv conformitatea cu monografia/monografiile relevantă(e) din Farmacopeea Europeană.

2. Informații privind fabricația substanței active: această rubrică trebuie să cuprindă procesul de fabricație, informații privind materialele de bază și materiile prime, măsuri specifice privind EST și evaluarea siguranței agenților adventiționali, instalațiile și echipamentele.

3. Caracterizarea substanței active

4. Controlul calității substanței active

5. Norme și materiale de referință

6. Recipientul și sistemul de închidere al substanței active

7. Stabilitatea substanței active

c) Evaluare și certificare

— Pentru vaccinurile noi care conțin un antigen vaccinal nou, solicitantul prezintă autorității competente un dosar de cerere complet pentru autorizația de introducere pe piață, dosar care include toate dosarele standard pentru antigenul vaccinal corespunzător fiecărui antigen vaccinal în parte care face parte din noul vaccin, în cazul în care nu există deja un dosar standard separat pentru antigenul vaccinal în cauză. Evaluarea științifică și tehnică a fiecărui dosar standard al unui antigen vaccinal se efectuează de către agenție. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislația europeană pentru dosarul standard pentru antigenul vaccinal, care este însoțit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Dispozițiile de la prima liniuță se aplică de asemenea fiecărui vaccin care constă dintr-o combinație nouă de antigene vaccinale, indiferent dacă unul sau mai multe dintre aceste vaccinuri intră sau nu în compoziția unor vaccinuri autorizate deja în Comunitate.

— Modificările aduse conținutului unui dosar standard pentru antigenul vaccinal pentru un vaccin autorizat în Comunitate fac obiectul unei evaluări științifice și tehnice realizate de către agenție în conformitate cu procedura stabilită în Regulamentul (CE) nr. 1085/2003 al Comisiei. În cazul unei evaluări pozitive, agenția emite un certificat de conformitate cu legislația comunitară pentru dosarul standard pentru antigenul vaccinal. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Comunității.

— Prin derogare de la dispozițiile de la prima, a doua și a treia liniuță de la prezenta literă (evaluare și certificare), în cazurile în care un dosar standard pentru antigenul vaccinal corespunde numai unui vaccin care face obiectul unei autorizații de introducere pe piață care nu a fost/nu urmează să fie acordată în conformitate cu o procedură comunitară și, cu condiția ca vaccinul autorizat să conțină antigene vaccinale care nu au fost evaluate printr-o procedură comunitară, evaluarea științifică și tehnică a acestui dosar standard pentru antigenul vaccinal și a modificărilor ulterioare la acesta se realizează de către autoritatea competentă națională care a acordat autorizația de introducere pe piață.

— Ca a doua etapă la dispozițiile de la prima, a doua, a treia și a patra liniuță, autoritatea competentă care va acorda sau a acordat autorizația de introducere pe piață ia în considerare certificarea, recertificarea sau modificarea dosarului standard pentru antigenul vaccinal al medicamentului (medicamentelor) în cauză.

2. PRODUSE RADIOFARMACEUTICE ȘI PRECURSORI

2.1. **Produse radiofarmaceutice**

În sensul prezentului capitol, cererile în temeiul articolului 6 alineatul (2) și al articolului 9 furnizează un dosar complet în care se includ următoarele detalii specifice:

Modulul 3

a) În contextul unui kit radiofarmaceutic, care urmează să fie radiomarcat după furnizarea de către producător, se consideră că substanța activă este acea parte din formulare prevăzută să poarte sau să fixeze radionuclidul. Descrierea metodei de fabricație a kiturilor radiofarmaceutice include, de asemenea, detalii cu privire la fabricarea setului și detalii cu privire la prelucrarea finală, recomandată pentru fabricarea medicamentului radioactiv. Specificațiile necesare ale radionuclidului se descriu, ori de câte ori este relevant, în conformitate cu monografia generală sau monografiile specifice din Farmacopeea Europeană. În afară de aceasta, se descrie orice compus esențial pentru radiomarcare. Se descrie de asemenea structura compusului radiomarcat.

Pentru radionuclizi, se analizează reacțiile nucleare pe care le presupun aceștia.

Într-un generator, se consideră substanțe active atât radionuclizii-mamă, cât și radionuclizii-fiică.

b) Se furnizează detalii privind natura radionuclidului, identitatea izotopului, posibilele impurități, purtătorul, utilizarea și activitatea specifică.

c) Materialele de start includ materialele țintă ale radiației.

d) Se furnizează considerente cu privire la puritatea chimică/radiochimică și la relația acesteia cu biodistribuția.

e) Se descriu puritatea radionuclidului, puritatea radiochimică și activitatea specifică.

f) Pentru generatori, sunt necesare detalii privind testarea radionuclizilor-mamă și a radionuclizilor-fiică. Pentru eluați ai generatorului, se prezintă testele pentru radionuclizii-mamă și pentru alte componente ale sistemului generator.

g) Cerința cu privire la exprimarea conținutului de substanță activă în termeni de masă a entităților active se aplică numai kiturilor radiofarmaceutice. Pentru radionuclizi, radioactivitatea se exprimă în Becquereli la o dată fixă și, după caz, la o oră fixă, indicându-se fusul orar. Se indică tipul de radiație.

h) Pentru kituri, specificațiile produsului finit includ testarea performanței produselor după radiomarcare. Se includ controalele corespunzătoare ale purității radiochimice și radionuclidice ale compusului radiomarcat. Se identifică și se analizează cantitativ orice material fundamental pentru radiomarcare.

i) Se furnizează informații cu privire la stabilitate pentru generatorii de radionuclizi, kiturile de radionuclizi și produsele radiomarcate. Se prezintă documente care să ateste stabilitatea în timpul utilizării a produselor radiofarmaceutice ambalate în flacoane cu mai multe doze.

Modulul 4

Se consideră că este posibilă asocierea toxicității cu o doză de radiație. În diagnostic, aceasta este o consecință a întrebuințării produselor

radiofarmaceutice; în terapie, este o proprietate dorită. În consecință, în evaluarea siguranței și eficacității produselor radiofarmaceutice, trebuie să se ia în considerare condițiile pentru medicamente și aspectele dozării radiațiilor. Se studiază expunerea organelor/țesuturilor la radiații. Dozele de radiații absorbite se calculează în conformitate cu un sistem recunoscut internațional pentru o anumită cale de administrare, care se specifică.

Modulul 5

Rezultatele trialurilor clinice se furnizează în cazurile în care sunt aplicabile și justificate în rezumatele detaliate clinice.

2.2. **Precursori radiofarmaceutici pentru radiomarcare**

În cazul specific al unui precursor radiofarmaceutic destinat exclusiv radiomarcării, obiectivul primar îl constituie prezentarea de informații care ar aborda posibilele consecințe ale unei eficacități slabe a radiomarcării sau ale unei disocieri *in vivo* a substanței radiomarcate, adică aspecte legate de efectele produse la pacient de un radionuclid liber. În plus, este de asemenea necesar să se prezinte informațiile relevante referitoare la riscurile profesionale, adică expunerea la radiații a personalului spitalicesc și a mediului.

În special, după caz, se furnizează următoarele informații:

Modulul 3

Dispozițiile din modulul 3 se aplică înregistrării precursorilor radiofarmaceutici definiți anterior [literele (a) - (i)], după caz.

Modulul 4

În ceea ce privește toxicitatea după doză unică și toxicitatea după doză repetată, se prezintă rezultatele testelor realizate în conformitate cu dispozițiile referitoare la buna practică de laborator, stabilite în Directivele 87/18/CEE și 88/320/CEE ale Consiliului, exceptând cazurile în care se justifică absența acestor rezultate.

În acest caz special, studiile de mutagenitate pentru radionuclizi nu se consideră utile.

Se prezintă informații cu privire la toxicitatea și dispoziția chimică a izotopului „rece” relevant.

Modulul 5

Informațiile clinice generate de studiile clinice pentru precursorul în sine nu se consideră relevante în cazul special al unui precursor radiofarmaceutic destinat numai radiomarcării.

Cu toate acestea, se furnizează informații care să demonstreze utilitatea chimică a precursorului radiofarmaceutic în cazul în care acesta este atașat moleculelor purtătoare relevante.

3. MEDICAMENTE HOMEOPATE

Prezenta secțiune stabilește dispozițiile specifice cu privire la aplicarea modulelor 3 și 4 în cazul medicamentelor homeopate, definite la articolul 1 alineatul (5).

Modulul 3

Dispozițiile din modulul 3 se aplică documentelor prezentate în conformitate cu articolul 15 în înregistrarea simplificată a medicamentelor homeopate menționate la articolul 14 alineatul (1), precum și documentelor pentru autorizarea altor medicamente homeopate menționate la articolul 16 alineatul (1) cu următoarele modificări.

a) Terminologie

Numele latin al susței homeopate descrise în dosarul de cerere pentru autorizația de introducere pe piață trebuie să fie în conformitate cu titlul latin din Farmacopeea Europeană sau, în absența acestuia, dintr-o farmacopee oficială a unui stat membru. Dacă este relevant, se furnizează denumirea sau denumirile tradiționale utilizate în fiecare stat membru.

b) Controlul materialelor de start

Informațiile și documentele referitoare la materialele de start, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și produsele intermediare până la diluția finală destinată încorporării în medicamentul finit, care însoțesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la susța homeopată.

Cerințele generale de calitate se aplică tuturor materialelor de bază și materiilor prime, precum și etapelor intermediare ale procesului de fabricație până la diluția finală destinată încorporării în medicamentul finit. În cazul în care este posibil, este necesar un studiu, în cazul în care sunt prezente componente toxice, iar calitatea nu poate fi controlată pe diluția finală destinată încorporării în produsul finit din cauza gradului ridicat de

diluție. Fiecare etapă a procesului de fabricație de la materialele de start până la diluția finală destinată încorporării în produsul finit trebuie să se descrie amănunțit.

În cazul în care intervin diluții, etapele de diluare menționate ar trebui să se desfășoare în conformitate cu metodele de fabricație homeopatică stabilite în monografia relevantă din Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, de către o farmacopee oficială a unui stat membru.

c) Testele de control pentru medicamentul finit

Medicamentelor homeopate finite li se aplică cerințele generale de calitate; solicitantul trebuie să justifice orice excepție în mod corespunzător.

Se realizează identificarea și analiza tuturor constituenților relevanți din punct de vedere toxicologic. În cazul în care se poate justifica faptul că nu este posibil să se realizeze identificarea și/sau analiza tuturor componentelor relevante din punct de vedere toxicologic, de exemplu din cauza diluării acestora în produsul finit, calitatea se demonstrează prin validarea completă a procesului de fabricație și diluare.

d) Testele de stabilitate

Trebuie demonstrată stabilitatea produsului finit. În general, datele referitoare la stabilitate de la susele homeopate sunt transferabile diluțiilor/trituraților obținute din acestea. În cazul în care nu este posibilă identificarea sau analiza substanței active din cauza gradului de diluție, pot fi luate în considerare datele referitoare la stabilitatea formei farmaceutice.

Modulul 4

Dispozițiile din modulul 4 se aplică înregistrării simplificate a medicamentelor homeopate prevăzute la articolul 14 alineatul (1), cu următoarele specificații:

toate informațiile care lipsesc trebuie justificate, de exemplu trebuie să se justifice posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de siguranță, în lipsa anumitor studii.

4. MEDICAMENTE DIN PLANTE

Cererile pentru medicamentele din plante furnizează un dosar complet, în care se includ următoarele detalii specifice.

Modulul 3

Dispozițiile din modulul 3, inclusiv conformitatea cu monografia/monografiile din Farmacopeea Europeană, se aplică autorizării medicamentelor din plante. Se ia în considerare stadiul cunoștințelor științifice în momentul depunerii cererii.

Se analizează următoarele elemente specifice medicamentelor din plante:

(1) Substanțe și preparate din plante

În sensul prezentei anexe, termenii „substanțe și preparate din plante” se consideră echivalenți cu termenii „medicamente și preparate din plante”, definiți în Farmacopeea Europeană.

În ceea ce privește nomenclatura substanței din plante, se furnizează denumirea științifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părțile plantei, definiția substanței din plante, celelalte denumiri (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

În ceea ce privește nomenclatura preparatului din plante, se furnizează denumirea științifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părțile plantei, definiția preparatului din plante, celelalte denumiri (sinonimele menționate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

Pentru documentarea secțiunii structurii pentru substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz, se furnizează forma fizică, descrierea componentelor cu activitate terapeutică cunoscută sau markerii (formula moleculară, masa moleculară relativă, formula structurală, inclusiv stereochimia relativă și absolută, formula moleculară și masa moleculară relativă) precum și altă(e) componentă(e).

Pentru documentarea secțiunii referitoare la producătorul substanței din plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui furnizor, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de producție/colectare și testare.

Pentru documentarea secțiunii referitoare la producătorul preparatului din plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanților, și fiecare loc de producție propus sau instalație asociată cu procesul de producție și testare a preparatului din plante, după caz.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricație și a controalelor procesului pentru substanța din plante, se furnizează informații care să descrie în mod adecvat producția plantelor și colectarea plantelor, inclusiv sursa geografică a plantei medicinale și a culturii, condițiile de recoltare, uscare și depozitare.

În ceea ce privește descrierea procesului de fabricației și a controalelor procesului pentru preparatul din plante, se furnizează informații care să descrie în mod adecvat procesul de fabricație a preparatului din plante, inclusiv descrierea prelucrării, solvenții și reactivii, etapele de purificare și standardizarea.

În ceea ce privește procesul de fabricație, se furnizează un rezumat succint în care se descrie realizarea substanței(lor) din plante și a preparatului (preparatelor) din plante, după caz, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării compoziției fito-chimice a substanței(lor) din plante și a preparatului (preparatelor) din plante, după caz, furnizate în datele bibliografice, cu substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz, conținute ca substanță(e) activă(e) în medicamentul din plante pentru care s-a depus cererea.

În ceea ce privește descrierea structurii și a altor caracteristici ale substanței din plante, se furnizează informații cu privire la caracterizarea botanică, macroscopică, microscopică, fito-chimică și, în cazul în care este necesar, la activitatea biologică.

În ceea ce privește descrierea structurii și a altor caracteristici ale preparatului din plante, se furnizează informații cu privire la caracterizarea fito- și fizico-chimică și, în cazul în care este necesar, la activitatea biologică.

Se furnizează specificațiile pentru substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz.

Se furnizează procedurile analitice utilizate pentru analiza substanței(lor) din plante și a preparatului/preparatelor din plante, după caz.

În ceea ce privește validarea procedurilor analitice, se furnizează informații cu privire la validarea analitică, inclusiv date experimentale pentru procedurile analitice utilizate pentru analizarea substanței(lor) din plante și a preparatului(elor) din plante, după caz.

În ceea ce privește analizele loturilor, se furnizează descrierea loturilor și rezultatele analizelor loturilor pentru substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz, inclusiv cele pentru substanțele farmacopeice.

Se justifică specificațiile pentru substanța(ele) din plante și preparatul(ele) din plante, după caz.

Se furnizează informații cu privire la normele de referință sau materialele de referință utilizate pentru testarea substanței(lor) din plante și a preparatului(elor) din plante, după caz.

În cazul în care o substanță din plante sau un preparat din plante face obiectul unei monografii, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate acordat de către Direcția Europeană pentru Calitatea Medicamentelor și Îngrijirea Sănătății.

(2) Medicamente din plante

În ceea ce privește dezvoltarea formulării, se furnizează un rezumat succint în care se descrie dezvoltarea medicamentului din plante, după caz, luându-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării dintre compoziția fito-chimică a produselor utilizată în datele bibliografice coroboratoare și a medicamentului din plante pentru care s-a depus cererea.

5. MEDICAMENTE ORFANE

— În cazul medicamentelor orfane în sensul Regulamentului (CE) nr. 141/2000, se pot aplica dispozițiile generale din partea II-6 (circumstanțe excepționale). În acest caz, solicitantul prezintă în rezumatele clinice și nonclinice motivele pentru care nu este posibil să se furnizeze informațiile complete și prezintă o justificare a raportului beneficii/riscuri pentru medicamentul orfan în cauză.

— În cazul în care un solicitant care a depus cerere pentru o autorizație de introducere pe piață a unui medicament orfan invocă dispozițiile articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii) și ale părții II-1 a prezentei anexe (utilizarea medicală bine stabilită), utilizarea sistematică și documentată a substanței în cauză poate face trimitere – prin derogare – la utilizarea substanței respective în conformitate cu dispozițiile articolului 5 din prezenta directivă.

PARTEA IV

MEDICAMENTE PENTRU TERAPIE AVANSATĂ

1. INTRODUCERE

Cererile de autorizare de punere pe piață a medicamentelor pentru terapie avansată, definite la articolul 2 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, trebuie să respecte cerințele privind formatul (modulele 1, 2, 3, 4 și 5) descrise în partea I a prezentei anexe.

Se aplică cerințele tehnice pentru modulele 3, 4 și 5 privind medicamentele biologice descrise în partea I a prezentei anexe. Cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie avansată descrise în secțiunile 3, 4 și 5 din prezenta parte explică modul în care cerințele prevăzute în partea I se aplică medicamentelor pentru terapie avansată. În plus, acolo unde este cazul și ținând seama de specificul medicamentelor pentru terapie avansată, au fost stabilite cerințe suplimentare.

Datorită naturii specifice a medicamentelor pentru terapie avansată, se poate aplica o abordare în funcție de riscuri pentru a determina proporția de date clinice și nonclinice de calitate care trebuie incluse în cererea de autorizare de punere pe piață, în conformitate cu orientările științifice privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor menționate la punctul 4 din „Introducere și principii generale”.

Analiza riscurilor poate acoperi întregul proces de dezvoltare. Factorii de risc care pot fi luați în considerare includ: originea celulelor (autologe, alogene, xenogene), capacitatea de proliferare și/sau diferențiere și de inițiere a unui răspuns imun, nivelul de manipulare celulară, combinarea celulelor cu molecule bioactive sau materiale structurale, natura medicamentelor pentru terapie genică, gradul competenței de replicare a virușilor sau microorganismelor utilizate *in vivo*, nivelul de integrare a secvențelor de acizi nucleici sau a genelor în genom, funcționalitatea pe termen lung, riscul de oncogenicitate și modul de administrare sau utilizare.

De asemenea, analiza riscurilor poate lua în considerare datele clinice și nonclinice disponibile sau experiența relevantă cu alte medicamente asociate pentru terapie avansată.

Orice abatere de la cerințele prezentei anexe va fi justificată științific în modulul 2 din dosarul de cerere. Analiza riscurilor descrisă mai sus va fi, de asemenea, inclusă și descrisă, după caz, în modulul 2. În această situație, se vor discuta metodologia urmată, natura riscurilor identificate și implicațiile abordării în funcție de riscuri pentru programul de dezvoltare și evaluare și se vor descrie orice abateri de la cerințele prezentei anexe care decurg din analiza riscurilor.

2. DEFINIȚII

În sensul prezentei anexe, pe lângă definițiile stabilite în Regulamentul (CE) nr. 1394/2007, se aplică și definițiile prevăzute în secțiunile 2.1 și 2.2.

2.1. **Medicament pentru terapie genică**

Medicament pentru terapie genică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

(a) conține o substanță activă care include sau se compune dintr-un acid nucleic recombinant utilizat la sau administrat omului, cu scopul de a ajusta, repara, înlocui, adăuga sau șterge o secvență genetică;

(b) efectul său terapeutic, profilactic sau de diagnostic este direct asociat cu secvența de acid nucleic recombinant pe care o conține sau cu produsul expresiei genetice a acestei secvențe.

Medicamentele pentru terapie genică nu includ vaccinurile împotriva bolilor infecțioase.

2.2. **Medicament pentru terapie celulară somatică**

Medicament pentru terapie celulară somatică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

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

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

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

3. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 3

3.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată**

Se va furniza o descriere a sistemului de trasabilitate pe care deținătorul autorizației de punere pe piață intenționează să îl instituie și să îl mențină pentru a asigura trasabilitatea produsului individual și a materiilor prime și materialelor inițiale ale acestuia, incluzând toate substanțele care intră în

contact cu celulele sau țesuturile pe care le poate conține, pe parcursul proceselor de aprovizionare de la surse, fabricare, ambalare, depozitare, transport și livrare către spitalul, instituția sau cabinetul particular în care se utilizează produsul.

Sistemul de trasabilitate va fi complementar și compatibil cu cerințele prevăzute în Directiva 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului([16]) , în ceea ce privește celulele și țesuturile umane altele decât celulele sanguine, precum și cu Directiva 2002/98/CE, în ceea ce privește celulele sanguine umane.

3.2. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică**

3.2.1. *Introducere: produs finit, substanță activă și materiale de start*

3.2.1.1. Medicament pentru terapie genică care conține una sau mai multe secvențe de acid nucleic recombinant sau unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic

Medicamentul finit este format din una sau mai multe secvențe de acid nucleic sau din unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic, fiind preparat în recipientul său primar final pentru utilizarea medicală specifică. Medicamentul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din una sau mai multe secvențe de acid nucleic sau din unul sau mai multe microorganisme sau viruși modificați genetic.

3.2.1.2. Medicament pentru terapie genică care conține celule modificate genetic

Medicamentul finit este format din celule modificate genetic preparate în recipientul primar final pentru utilizarea medicală specifică. Medicamentul finit poate fi combinat cu un dispozitiv medical sau cu un dispozitiv medical implantabil activ.

Substanța activă se compune din celule modificate genetic cu ajutorul unuia dintre produsele descrise în secțiunea 3.2.1.1 de mai sus.

3.2.1.3. În cazul produselor formate din viruși sau vectori virali, materialele de start sunt componentele din care se obține vectorul viral, respectiv sursa principală a vectorului viral sau plasmidele utilizate la transfecția celulelor de împachetare și a băncii de celule master a liniei celulare de împachetare.

[16] JO L 102, 7.4.2004, p. 48.

3.2.1.4. În cazul produselor formate din plasmide, vectori nevirali și unul sau mai multe microorganisme modificate genetic, altele decât virușii sau vectorii virali, materialele de start sunt componentele utilizate pentru generarea celulei producătoare, respectiv plasmida, bacteriile gazdă și banca de celule master a celulelor microbiene recombinante.

3.2.1.5. În cazul celulelor modificate genetic, materialele de start sunt componentele folosite la obținerea celulelor modificate genetic, respectiv materialele inițiale pentru producerea vectorului, vectorul și celulele umane sau animale. Principiile bunelor practici de fabricație se aplică începând de la sistemul băncii utilizate pentru producerea vectorului.

3.2.2. *Cerințe specifice*

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și următoarele cerințe:

(a) trebuie furnizate informații cu privire la toate materialele de start folosite la fabricarea substanței active, incluzând produsele necesare pentru modificarea genetică a celulelor umane sau animale și, după caz, pentru cultivarea și conservarea ulterioară a celulelor modificate genetic, luând în considerare eventuala absență a etapelor de purificare;

(b) pentru produsele care conțin un microorganism sau un virus, trebuie furnizate date privind modificarea genetică, analiza secvențelor, atenuarea virulenței, tropismul pentru anumite țesuturi și tipuri de celule, dependența de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale;

(c) impuritățile aferente procesului și impuritățile aferente produsului trebuie descrise în secțiunile relevante din dosar, cu accent special pe contaminanții virali cu competență de replicare dacă vectorul este conceput să nu dețină competență de replicare;

(d) pentru plasmide, trebuie realizată cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a produsului;

(e) pentru celulele modificate genetic, trebuie testate caracteristicile celulelor înainte și după modificarea genetică, precum și înainte și după orice proceduri ulterioare de congelare/depozitare.

Pentru celulele modificate genetic, pe lângă cerințele specifice medicamentelor pentru terapie genică, se aplică și cerințele de calitate privind medicamentele

pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară (a se vedea secțiunea 3.3).

3.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară

3.3.1. *Introducere: produs finit, substanță activă și materiale de start*

Medicamentul finit este format din substanța activă preparată în recipientul său primar pentru utilizarea medicală specifică și în asocierea sa finală pentru medicamente combinate pentru terapie avansată.

Substanța activă se compune din celulele și/sau țesuturile obținute prin inginerie.

Se consideră materiale de start și alte substanțe (de exemplu, scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule și/sau alte componente) care sunt combinate cu celulele manipulate din care fac parte integrantă, chiar dacă nu sunt de origine biologică.

Materialele utilizate în timpul fabricării substanței active (de exemplu, medii de cultură, factori de creștere) și care nu sunt prevăzute a face parte din substanța activă sunt considerate materii prime.

3.3.2. *Cerințe specifice*

Pe lângă cerințele menționate la secțiunile 3.2.1 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și următoarele cerințe:

3.3.2.1. Materiale de start

(a) Trebuie furnizate informații sintetice cu privire la donarea, obținerea și testarea de țesuturi și celule umane utilizate ca materiale de start și produse în conformitate cu Directiva 2004/23/CE. Dacă se folosesc ca materiale de start celule sau țesuturi bolnave (de exemplu, țesuturi canceroase), utilizarea acestora trebuie justificată.

(b) Dacă sunt comasate populații de celule alogene, trebuie descrise strategiile de comasare și măsurile de asigurare a trasabilității.

(c) Potențiala variabilitate introdusă prin țesuturile și celulele umane sau animale este considerată drept parte din validarea procesului de fabricație, caracterizarea substanței active și a produsului finit, dezvoltarea de analize, stabilirea specificațiilor și stabilității.

(d) Pentru produsele pe bază de celule xenogene, trebuie furnizate informații privind sursa animalelor (cum ar fi originea geografică, zootehnie, vârstă), criteriile specifice de acceptare, măsurile de prevenire și monitorizare a infecțiilor la animalele sursă/donatoare, testarea animalelor pentru depistarea agenților infecțioși, incluzând microorganisme și viruși cu transmitere verticală, și dovezi ale caracterului adecvat al unităților în care sunt ținute animalele.

(e) Pentru produsele pe bază de celule derivate din animale modificate genetic, trebuie descrise caracteristicile specifice ale celulelor asociate cu modificarea genetică. De asemenea, trebuie furnizate o descriere detaliată a metodei de creare și o caracterizare a animalului transgenic.

(f) Pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerințele tehnice prevăzute la secțiunea 3.2.

(g) Trebuie să se descrie și să se justifice schema de testare a oricăror substanțe suplimentare (scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule sau alte componente), care este combinată cu celule obținute prin inginerie din care fac parte integrantă.

(h) Pentru scheme, matrice și dispozitive care se încadrează în definiția unui dispozitiv medical sau a unui dispozitiv medical implantabil activ, trebuie furnizate informațiile menționate la secțiunea 3.4, pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate.

3.3.2.2. Proces de fabricație

(a) Procesul de fabricație trebuie validat pentru a se asigura consecvența loturilor și proceselor, integritatea funcțională a celulelor pe toată durata procesului de fabricație și a transportului până în momentul aplicării sau administrării și starea de diferențiere adecvată.

(b) Dacă celulele sunt cultivate direct în interiorul sau pe o matrice, o schemă sau un dispozitiv, trebuie furnizate informații cu privire la validarea procesului de cultivare a celulelor, sub aspectul creșterii celulelor, funcționării și integrității combinației.

3.3.2.3. Caracterizare și strategie de control

(a) Trebuie furnizate informații relevante cu privire la caracterizarea populației de celule sau a combinației de celule sub aspectul identității, purității (de exemplu, agenți microbieni și contaminanți celulari accidentali), viabilității, potenței, cariologiei, oncogenicității și conformității pentru utilizarea medicală specifică. Trebuie să se demonstreze stabilitatea genetică a celulelor.

(b) Trebuie furnizate informații calitative și, dacă este posibil, cantitative despre impuritățile aferente produsului și procesului, precum și despre orice material care poate introduce produse de degradare în timpul fabricării. Gradul de determinare a impurităților trebuie justificat.

(c) Dacă anumite teste pentru eliberarea seriilor nu pot fi efectuate pe substanța activă sau pe produsul finit, ci doar pe intermediari cheie și/sau ca teste în timpul procesului, acest lucru trebuie justificat.

(d) În cazul în care sunt prezente molecule biologic active (cum ar fi factori de creștere, citokine) drept componente ale produsului pe bază de celule, trebuie furnizată o caracterizare a impactului și interacțiunii acestora cu alte componente ale substanței active.

(e) În cazul în care o structură tridimensională face parte din funcția prevăzută, starea de diferențiere, organizarea structurală și funcțională a celulelor și, dacă este cazul, matricea extracelulară generată trebuie incluse în caracterizarea acestor produse pe bază de celule. Dacă este necesar, investigațiile nonclinice pot completa caracterizarea fizico-chimică.

3.3.2.4. Excipienți

Pentru excipientul (excipienții) utilizat (utilizați) în medicamentele pe bază de celule sau țesuturi (de exemplu, componentele mediului de transport), se aplică cerințele privind excipienții noi stabilite în partea I din prezenta anexă, cu excepția cazului în care există date cu privire la interacțiunile dintre celule sau țesuturi și excipienți.

3.3.2.5. Studii de dezvoltare

Descrierea programului de dezvoltare trebuie să se refere la alegerea materialelor și proceselor. În special, trebuie discutată integritatea populației de celule, astfel cum apar în formularea finală.

3.3.2.6. Materiale de referință

Trebuie să se documenteze și să se caracterizeze un standard de referință, relevant și specific pentru substanța activă și/sau produsul finit.

3.4. Cerințe specifice privind dispozitivele medicale care conțin medicamente pentru terapie avansată

3.4.1. *Dispozitive medicale care conțin medicamente pentru terapie avansată menționate la articolul 7 din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007*

Trebuie furnizată o descriere a caracteristicilor fizice și a performanțelor produsului, precum și o descriere a metodelor de concepere a produsului.

Trebuie descrise interacțiunea și compatibilitatea dintre gene, celule și/sau țesuturi și componentele structurale.

3.4.2. *Medicamente combinate pentru terapie avansată definite la articolul 2 alineatul (1) litera (d) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007*

Pentru partea celulară sau tisulară a medicamentului combinat pentru terapie avansată, se aplică cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară menționate la secțiunea 3.3, iar în cazul celulelor modificate genetic se aplică cerințele specifice privind medicamentele pentru terapie genică menționate la secțiunea 3.2.

Dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ poate fi parte integrantă din substanța activă. În cazul în care dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ este combinat cu celulele în timpul fabricării sau al aplicării ori administrării produselor finale, acesta este considerat parte integrantă a produsului finit.

Trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ (parte integrantă a substanței active sau a produsului finit), relevante pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate. Aceste informații includ:

(a) informații cu privire la alegerea și funcția prevăzută a dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ și demonstrarea compatibilității dispozitivului cu alte componente ale produsului;

(b) dovezi ale conformității părții de dispozitiv medical cu cerințele esențiale prevăzute în anexa I la Directiva 93/42/CEE a Consiliului([17]) sau ale conformității părții de dispozitiv implantabil activ cu cerințele esențiale prevăzute în anexa 1 la Directiva 90/385/CEE a Consiliului([18]) ;

(c) după caz, dovezi ale conformității dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ cu cerințele BSE/TSE prevăzute în Directiva 2003/32/CE a Comisiei([19]) ;

(d) dacă sunt disponibile, rezultatele oricărei evaluări a părții de dispozitiv medical sau a părții de dispozitiv medical implantabil activ realizate de un

[17] JO L 169, 12.7.1993, p. 1.
[18] JO L 189, 20.7.1990, p. 17.
[19] JO L 105, 26.4.2003, p. 18.

organism notificat în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE.

Organismul notificat care a efectuat evaluarea menționată la litera (d) din prezenta secțiune pune la dispoziție, la cererea autorității competente care evaluează cererea, orice informații referitoare la rezultatele evaluării în conformitate cu Directiva 93/42/CEE sau Directiva 90/385/CEE. Acestea pot include informații și documente conținute în solicitarea de evaluare a conformității în cauză, în cazul în care aceste informații sunt necesare pentru evaluarea în ansamblu a medicamentului combinat pentru terapii avansate.

4. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 4

4.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată**

Este posibil ca cerințele menționate în partea I, modulul 4 din prezenta anexă referitoare la testarea farmacologică și toxicologică a medicamentelor să nu fie întotdeauna adecvate, din cauza proprietăților structurale și biologice unice și diverse ale medicamentelor pentru terapie avansată. Cerințele tehnice de la secțiunile 4.1, 4.2 și 4.3 explică modul în care se aplică cerințele menționate în partea I din prezenta anexă medicamentelor pentru terapie avansată. Acolo unde este cazul și în funcție de specificul medicamentelor pentru terapie avansată, au fost stabilite cerințe suplimentare.

Motivația dezvoltării nonclinice și criteriile utilizate la alegerea speciilor și modelelor relevante (*in vitro* și *in vivo*) trebuie discutate și justificate în rezumatul detaliat nonclinic. Modelul (modelele) de animal(e) ales(e) pot include animale imunocompromise, knockout, „umanizate” sau transgenice. Trebuie avute în vedere modele omoloage (de exemplu, celule de la șoarece analizate la șoareci) sau modele de imitare a bolilor, în special pentru studiile de imunogenitate și imunotoxicitate.

Pe lângă cerințele prevăzute în partea I, trebuie furnizate și informații cu privire la siguranța, conformitatea și biocompatibilitatea tuturor componentelor structurale (cum ar fi matrice, scheme și dispozitive) și a oricăror substanțe suplimentare (de exemplu, produse celulare, biomolecule, biomateriale și substanțe chimice) prezente în produsul finit. Trebuie să se țină seama de proprietățile fizice, mecanice, chimice și biologice ale acestora.

4.2. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică**

Pentru a determina dimensiunea și tipul studiilor nonclinice necesare pentru determinarea nivelului adecvat de date privind siguranța nonclinică, trebuie să se țină seama de concepția și tipul de medicament pentru terapie genică.

4.2.1. *Farmacologie*

(a) Se furnizează studii *in vitro* și *in vivo* ale acțiunilor asociate cu utilizarea terapeutică propusă (respectiv, studii farmacodinamice de confirmare a conceptului), folosind modele și specii de animale relevante cu scopul de a demonstra că secvența de acid nucleic atinge ținta vizată (organul sau celulele țintă) și îndeplinește funcția vizată (nivel de expresie și activitate funcțională). Se menționează durata funcționării secvenței de acid nucleic și schema de dozare propusă din studiile clinice.

(b) Selectivitatea țintei: Dacă medicamentul pentru terapie genică este prevăzut să aibă o funcționalitate selectivă sau limitată la țintă, se prezintă studii pentru confirmarea specificității și duratei funcționalității și activității în celulele și țesuturile țintă.

4.2.2. *Farmacocinetică*

(a) Studiile de biodistribuție includ investigații referitoare la persistență, eliminare și mobilizare. De asemenea, studiile de biodistribuție vizează și riscul de transmitere a liniei de germeni.

(b) Se prezintă investigații privind excreția și riscul de transmitere la terți, împreună cu evaluarea riscurilor pentru mediu, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

4.2.3. *Toxicologie*

(a) Trebuie evaluată toxicitatea medicamentului finit pentru terapie genică. În plus, în funcție de tipul de produs, trebuie să se aibă în vedere testarea individuală a substanței active și a excipienților. Trebuie evaluat efectul *in vivo* al produselor asociate secvenței de acid nucleic exprimate care nu sunt destinate funcției fiziologice.

(b) Studiile de toxicitate după doza unică pot fi combinate cu studii farmacologice și farmacocinetice privind siguranța, de exemplu, pentru investigarea persistenței.

(c) Trebuie prezentate studii de toxicitate după doză repetată atunci când se prevede dozarea multiplă la subiecți umani. Modul și schema de administrare trebuie să reflecte cu strictețe dozarea clinică planificată. Pentru cazurile în care dozarea unică poate determina funcționalitatea prelungită a secvenței de acid nucleic la om, trebuie avute în vedere studii de toxicitate după doză repetată. Durata acestor studii poate fi mai lungă decât cea a studiilor de toxicitate standard, în funcție de persistența medicamentului pentru terapie genică și de potențialele riscuri anticipate. De asemenea, trebuie prezentată o justificare a duratei.

(d) Genotoxicitatea trebuie studiată. Totuși, studiile de genotoxicitate standard se efectuează numai atunci când sunt necesare pentru testarea unei anumite impurități sau a unei anumite componente a sistemului de administrare.

(e) Carcinogenitatea trebuie studiată. Nu sunt necesare studii de carcinogenitate standard efectuate pe rozătoare pe toată durata lor de viață. Totuși, în funcție de tipul de produs, se evaluează potențialul tumorigen pe modele *in vivo/in vitro* relevante.

(f) Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării: se furnizează studii privind efectele asupra fertilității și asupra funcției generale de reproducere. Se prezintă studii de toxicitate embriofetală și perinatală și studii privind transmiterea liniei de germeni, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

(g) *Studii de toxicitate suplimentare*

— Studii de integrare: se prezintă studii de integrare pentru orice medicament utilizat în terapie genică, cu excepția situației în care lipsa acestor studii este justificată științific, de exemplu, pentru că secvențele de acid nucleic nu pătrund în nucleul celulei. Pentru medicamentele pentru terapie genică considerate a fi incapabile de integrare se realizează studii de integrare dacă informațiile privind biodistribuția indică un risc de transmitere a liniei de germeni.

— Imunogenitate și imunotoxicitate: se studiază potențialele efecte imunogene și imunotoxice.

4.3. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară

4.3.1. *Farmacologie*

(a) Studiile farmacologice primare trebuie să fie adecvate pentru a face dovada conceptului. Trebuie studiată interacțiunea produselor pe bază de celule cu țesutul înconjurător.

(b) Trebuie să se determine cantitatea de produs necesară pentru atingerea efectului dorit/dozei eficace și, în funcție de tipul de produs, frecvența de administrare.

(c) Trebuie avute în vedere studii farmacologice secundare pentru a se evalua efectele fiziologice potențiale care nu sunt asociate cu efectul terapeutic dorit al medicamentului pentru terapie celulară somatică, al produsului obținut prin inginerie tisulară sau al substanțelor suplimentare, deoarece ar

putea fi secretate molecule biologic active, pe lângă proteina (proteinele) de interes, sau proteina (proteinele) de interes ar putea avea situri țintă nedorite.

4.3.2. *Farmacocinetică*

(a) Nu sunt necesare studii farmacocinetice convenționale pentru investigarea absorbției, distribuției, metabolizării și excreției. Cu toate acestea, trebuie investigați parametri precum viabilitatea, longevitatea, distribuția, creșterea, diferențierea și migrarea, cu excepția cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

(b) În ceea ce privește medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obținute prin inginerie tisulară care produc în mod sistematic biomolecule active trebuie să se studieze distribuția, durata și volumul de expresie al acestor molecule.

4.3.3. *Toxicologie*

(a) Trebuie evaluată toxicitatea produsului finit. Trebuie avute în vedere teste individuale ale substanței (substanțelor) active, excipienților, substanțelor suplimentare și ale oricăror impurități asociate procesului.

(b) Durata observațiilor poate fi mai mare decât la studiile de toxicitate standard, luându-se în considerare durata de viață anticipată a medicamentului și profilul său farmacodinamic și farmacocinetic. Trebuie furnizată o justificare a duratei.

(c) Nu sunt necesare studii de carcinogenitate și genotoxicitate convenționale, cu excepția celor referitoare la potențialul tumorigen al produsului.

(d) Trebuie studiate potențialele efecte imunogene și imunotoxice.

(e) În cazul produselor pe bază de celule care conțin celule animale, trebuie tratate aspectele specifice de siguranță asociate, cum ar fi transmiterea la om a agenților patogeni xenogeni.

5. CERINȚE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 5

5.1. **Cerințe specifice privind toate medicamentele pentru terapie avansată**

5.1.1. Cerințele specifice din această secțiune a părții IV reprezintă cerințe suplimentare celor prevăzute în modulul 5 din partea I a prezentei anexe.

5.1.2. Când aplicarea clinică a medicamentelor pentru terapie avansată impune o terapie concomitentă specifică și presupune proceduri chirurgicale, trebuie investigată și descrisă procedura terapeutică în ansamblu. Trebuie furnizate

informații cu privire la standardizarea și optimizarea acestor proceduri în timpul dezvoltării clinice.

În cazul în care dispozitivele medicale utilizate în timpul procedurilor chirurgicale pentru aplicarea, implantarea sau administrarea medicamentului pentru terapii avansate pot avea un impact asupra eficacității sau siguranței produsului pentru terapii avansate, trebuie furnizate informații cu privire la dispozitivele respective.

Trebuie definită expertiza specifică necesară pentru realizarea activităților de aplicare, implantare, administrare sau urmărire. Atunci când este necesar, se furnizează planul de formare a cadrelor din domeniul sănătății în ceea ce privește procedurile de utilizare, aplicare, implantare sau administrare a acestor produse.

5.1.3. Având în vedere că, datorită naturii medicamentelor pentru terapie avansată, procesul lor de fabricație se poate modifica pe parcursul dezvoltării clinice, ar putea fi necesare studii suplimentare pentru demonstrarea comparabilității.

5.1.4. În timpul dezvoltării clinice, trebuie abordate riscurile care apar din cauza potențialilor agenți infecțioși sau a utilizării de materiale derivate din surse animale, precum și măsurile luate pentru a reduce aceste riscuri.

5.1.5. Selectarea dozei și graficul de administrare trebuie definite prin studii de determinare a dozei.

5.1.6. Eficacitatea indicațiilor propuse trebuie justificată prin rezultate relevante ale studiilor clinice care utilizează criterii de evaluare clinic semnificative pentru destinația de utilizare. În anumite condiții clinice, pot fi necesare dovezi ale eficacității pe termen lung. Trebuie prezentată strategia de evaluare a eficacității pe termen lung.

5.1.7. În Planul de management al riscurilor se include o strategie pentru urmărirea pe termen lung a siguranței și eficacității.

5.1.8. În cazul medicamentelor combinate pentru terapie avansată, studiile de siguranță și eficacitate trebuie concepute pentru și derulate pe medicamentul combinat în ansamblul său.

5.2. Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

5.2.1. *Studii farmacocinetice la om*

Studiile farmacocinetice la om trebuie să includă următoarele aspecte:

(a) studii de excreție, pentru a investiga excreția medicamentelor pentru terapie genică;

(b) studii de biodistribuție;

(c) studii farmacocinetice ale medicamentului și fracțiunilor de expresie a genelor (de exemplu, proteine exprimate sau semnături genomice).

5.2.2. *Studii farmacodinamice la om*

Studiile farmacodinamice la om trebuie să vizeze expresia și funcționarea secvenței de acid nucleic după administrarea medicamentului pentru terapie genică.

5.2.3. *Studii de siguranță*

Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:

(a) apariția vectorului cu competență de replicare;

(b) apariția de noi tulpini;

(c) rearanjarea secvențelor genomice existente;

(d) proliferarea neoplastică datorată mutagenității inserționale.

5.3. **Cerințe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică**

5.3.1. *Medicamente pentru terapie celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite*

În ceea ce privește medicamentele pentru terapia celulară somatică al căror mod de acțiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite, trebuie abordat profilul farmacocinetic (în special, distribuția, durata și volumul de expresie) al acestor molecule, dacă este realizabil.

5.3.2. *Biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică*

Biodistribuția, persistența și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică trebuie urmărite pe parcursul dezvoltării clinice.

5.3.3. *Studii de siguranță*

Studiile de siguranță trebuie să abordeze următoarele aspecte:

(a) distribuția și grefarea după administrare;

(b) grefarea ectopică;

(c) transformarea oncogenă și fidelitatea liniei de celule/țesuturi.

5.4. **Cerințe specifice privind produsele obținute prin inginerie tisulară**

5.4.1. *Studii farmacocinetice*

În cazul în care studiile farmacocinetice convenționale nu sunt relevante pentru produsele obținute prin inginerie tisulară, trebuie urmărite biodistribuția, persistența și degradarea componentelor produsului obținut prin inginerie tisulară în timpul dezvoltării clinice.

5.4.2. *Studii farmacodinamice*

Trebuie concepute studii farmacodinamice care trebuie adaptate la specificul produselor obținute prin inginerie tisulară. Trebuie prezentate dovezile de „confirmare a conceptului” și cinetica produsului pentru obținerea regenerării, reparării sau înlocuirii vizate. Trebuie avuți în vedere markerii farmacodinamici adecvați asociați funcției (funcțiilor) și structurii vizate.

5.4.3. *Studii de siguranță*

Se aplică secțiunea 5.3.3.

ANEXA III

CONDIȚII PENTRU CALIFICAREA UNEI PERSOANE CALIFICATE

1. Persoana calificată trebuie să dețină o diplomă universitară în una sau mai multe dintre următoarele discipline științifice: farmacie, medicină, medicină veterinară, chimie, chimie farmaceutică și tehnologie farmaceutică, biologie.

2. Persoana calificată trebuie să fi dobândit experiență practică cu normă întreagă timp de cel puțin doi ani în una sau mai multe întreprinderi care sunt producători autorizați, obținând suficiente cunoștințe privind fabricarea, testarea, lanțurile de aprovizionare, bunele practici de fabricație și sistemele de calitate farmaceutică, precum și procesele de reglementare și conținutul dosarelor pentru asigurarea calității medicamentelor.

3. O persoană calificată trebuie să dețină o diplomă, un certificat sau alt titlu de calificare oficiale, acordate la absolvirea unui ciclu de studii universitare sau a unui ciclu recunoscut ca echivalent de către statul membru în cauză, care să cuprindă o perioadă de cel puțin patru ani de studii teoretice și practice în una dintre următoarele discipline științifice: farmacie, medicină, medicină veterinară, chimie, chimie farmaceutică și tehnologie farmaceutică, biologie.

   Cu toate acestea, este recunoscută și o durată minimă de studii universitare de trei ani și jumătate, cu condiția ca acest ciclu de studii să fie urmat de o perioadă de formare teoretică și practică cu durata minimă de un an, care să includă și o perioadă de formare de cel puțin șase luni într-o farmacie de circuit deschis, coroborate de un examen de nivel universitar.

   În cazul în care într-un stat membru coexistă două cicluri de studii universitare sau două cicluri recunoscute ca fiind echivalente de către stat și în cazul în care unul dintre acestea durează patru ani și celălalt trei ani, se consideră că diploma, certificatul sau orice alt titlu de calificare oficial sau recunoscut ca echivalent, acordate la absolvirea ciclului de studii de trei ani, îndeplinesc condițiile referitoare la durată menționate în al doilea paragraf, cu condiția ca diplomele, certificatele sau alte titluri de calificare oficiale, acordate la absolvirea ambelor tipuri de cursuri, să fie recunoscute ca echivalente de către statul în cauză.

   Ciclul de studii include studii teoretice și practice în cel puțin următoarele discipline fundamentale:

(a) fizică experimentală;

(b) Chimie generală și anorganică

(c) Chimie organică

(d) Chimie analitică

(e) Chimie farmaceutică, inclusiv analiza medicamentelor

(f) Biochimie generală și aplicată (medicală)

(g) Fiziologie

(h) Microbiologie

(i) Farmacologie

(j) Tehnologie farmaceutică

(k) Toxicologie

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

Studiile în aceste discipline ar trebui să fie structurate în așa fel încât să permită persoanei în cauză să îndeplinească obligațiile specificate la articolul 153.

În măsura în care anumite diplome, certificate sau alte titluri de calificare oficiale, menționate în primul paragraf, nu îndeplinesc criteriile stabilite în prezentul alineat, autoritatea competentă a statului membru se asigură că persoana în cauză prezintă dovezi care să ateste că posedă cunoștințe adecvate în disciplinele respective.

4. Persoana calificată trebuie să fi acumulat o experiență practică de cel puțin doi ani în una sau mai multe întreprinderi sau entități non-profit autorizate pentru fabricarea medicamentelor, în activități de analiză calitativă a medicamentelor și de analiză cantitativă a substanțelor active, precum și în activități de testare și control necesare pentru asigurarea calității medicamentelor.

5. O persoană care, din momentul aplicării celei de a doua Directive 75/319/CEE a Consiliului[20], desfășoară, într-un stat membru, activitățile persoanei menționate la articolul 152, fără a îndeplini dispozițiile prezentei anexe, poate continua să desfășoare aceste activități în cadrul Uniunii.

6. Titularul unei diplome, al unui certificat sau al altui titlu de calificare oficială acordate la absolvirea unui ciclu de studii universitare sau a unui ciclu recunoscut ca echivalent de către statul membru în cauză, într-o disciplină științifică care să îi permită să desfășoare activitățile persoanei menționate la articolul 48 în conformitate cu legislația statului membru în cauză, poate, în cazul în care și-a început studiile respective înainte de 21 mai 1975, să fie considerat calificat să efectueze în statul membru respectiv sarcinile persoanei menționate la articolul 152, cu condiția să fi desfășurat în prealabil, înainte de 21 mai 1985, timp de cel puțin doi ani și ca urmare a notificării prezentei directive, în una sau mai multe dintre întreprinderile autorizate pentru fabricație, activitățile următoare: supravegherea producției sau analiza calitativă și cantitativă a substanțelor active, precum și, testele și controalele necesare pentru asigurarea calității medicamentelor, sub directa autoritate a persoanei menționate la articolul 152.

[20] A doua Directivă 75/319/CEE a Consiliului din 20 mai 1975 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative privind medicamentele (JO L 147, 9.6.1975, p. 13). Directiva nu mai este în vigoare.

ANEXA IV

ETICHETARE

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

(a) denumirea medicamentului, inclusiv în Braille, urmată de concentrație și de forma farmaceutică și, după caz, menționarea celor cărora le este destinat (nou-născuți, copii sau adulți); în cazul în care medicamentul conține până la trei substanțe active, este inclusă denumirea comună internațională (DCI) sau, în cazul în care nu există, denumirea comună;

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

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

(d) o listă a excipienților cunoscuți ca având o acțiune recunoscută sau un efect recunoscut și incluși în orientări indicații detaliate publicate în conformitate cu articolul 68;

(e) modul de administrare și, după caz, calea de administrare. Se va lăsa un spațiu pentru menționarea dozei prescrise;

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

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

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

(i) precauțiile speciale pentru depozitare, dacă este cazul;

(j) măsuri speciale de precauție legate de eliminarea medicamentelor nefolosite sau a deșeurilor derivate din medicamente, după caz, precum și o trimitere la orice sistem de colectare adecvat care se aplică;

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

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

(m) numărul lotului de fabricație;

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

(o) pentru medicamente, altele decât produsele radiofarmaceutice menționate la articolul 67 alineatul (1), elemente de siguranță care să permită distribuitorilor angro și persoanelor autorizate sau îndreptățite să furnizeze medicamente populației:

(i) să verifice autenticitatea medicamentului; și

(ii) să identifice pachetele individuale,

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

ANEXA V

CONȚINUTUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI PRIMAR

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

(1) denumirea medicamentului urmată de concentrație și de forma farmaceutică;

(2) compoziția cantitativă și calitativă în substanțe active ai excipientului, a cărei cunoaștere este esențială pentru administrarea corectă a medicamentului. Se folosește denumirea comună sau descrierea chimică;

(3) forma farmaceutică.

(4) informații clinice:

- (a) indicații terapeutice,
- (b) posologie și mod de administrare la adulți și, în măsura în care este necesar, la copii,
- (c) contraindicații,
- (d) avertizări speciale și măsuri de precauție la utilizare, iar pentru medicamentele imunologice, măsuri speciale de precauție aplicabile persoanelor care manipulează aceste medicamente și le administrează pacienților, împreună cu măsurile de precauție luate de pacient,
- (e) interacțiunile cu alte medicamente și alte forme de interacțiune,
- (f) folosirea în timpul sarcinii și al perioadei de lactație,
- (g) efecte asupra capacității de conducere și de utilizare a mașinilor,
- (h) efecte adverse,
- (i) supradozaj (simptome, proceduri de urgență, antidoturi).

(5) proprietățile farmacologice:

- (a) proprietăți farmacodinamice,
- (b) proprietăți farmacocinetice,
- (c) date privind siguranța nonclinică.

(6) particularități farmaceutice:

- (a) lista excipienților,
- (b) incompatibilități majore,
- (c) durata de păstrare, în cazul în care este necesar, după reconstituirea medicamentului sau când ambalajul direct este deschis pentru prima dată,
- (d) măsuri speciale de precauție pentru păstrare,
- (e) natura și conținutul recipientului,
- (f) măsuri speciale de precauție pentru eliminarea medicamentelor folosite sau a deșeurilor provenite din folosirea acestor produse, după caz. În cazul antimicrobienilor, în plus față de măsurile de precauție, un avertisment conform căruia eliminarea necorespunzătoare a medicamentului contribuie la rezistența la antimicrobiene.

(7) titularul autorizației de introducere pe piață.

(8) numărul autorizației de comercializare.

(9) data primei autorizații de introducere pe piață sau data de reînnoire a autorizației de introducere pe piață.

(10) data revizuirii textului.

(11) pentru medicamentele radiofarmaceutice, detalii complete privind dozimetria internă a radiațiilor.

(12) pentru medicamentele radiofarmaceutice, instrucțiuni detaliate suplimentare pentru prepararea imediată și controlul de calitate a acestui preparat și, după caz, durata maximă de stocare în timpul căreia orice preparat intermediar, precum un eluat sau medicamentul radiofarmaceutic gata de utilizat, îndeplinește specificațiile prevăzute.

Pentru autorizațiile de comercializare în temeiul articolelor 9-12 și modificările ulterioare, nu există obligația de a include părțile din rezumatul caracteristicilor de produs ale medicamentului de referință care fac trimitere la indicații sau forme de dozare care sunt încă reglementate de legea brevetelor la data introducerii pe piață a unui medicament generic sau a unui medicament biosimilar.

ANEXA VI

CONȚINUTUL PROSPECTULUI ÎNSOȚITOR

Prospectul însoțitor conține, în ordinea indicată mai jos, următoarele informații:

(1) pentru identificarea medicamentului:

(a) denumirea medicamentului urmată de concentrație și de forma farmaceutică și, după caz, menționarea celor cărora le este destinat (nou-născuți, copii sau adulți). Denumirea comună se include în cazul în care medicamentul conține numai o singură substanță activă și în cazul în care denumirea este o denumire inventată;

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

(2) indicațiile terapeutice;

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

(a) contraindicațiile;

(b) măsuri adecvate de precauție pentru folosire;

(c) forme de interacțiune cu alte medicamente și alte forme de interacțiune (de exemplu alcool, tutun, alimente) care pot afecta acțiunea medicamentului;

(d) atenționări speciale;

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

(a) dozajul,

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

(c) frecvența de administrare, cu menționarea, atunci când este cazul, a momentului adecvat de folosire sau administrare a produsului;

- și, după cum este cazul, în funcție de natura produsului:

(d) durata tratamentului, atunci când trebuie limitată;

(e) măsurile care trebuie luate în caz de supradoză (simptome, proceduri de urgență);

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

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

(h) o recomandare specifică de consultare a medicului sau a farmacistului, după cum este cazul, pentru orice lămurire privind folosirea medicamentului;

(5) o descriere a reacțiilor adverse care pot apărea în timpul utilizării normale a medicamentului și, dacă este cazul, acțiunile de întreprins în acest caz;

(6) trimiteri la următoarele elemente:

(a) data expirării indicată pe etichetă, cu un avertisment împotriva utilizării medicamentului după această dată;

(b) atunci când este cazul, măsuri speciale de precauție pentru depozitare;

(c) dacă este necesar, un avertisment cu privire la semnele vizibile de deteriorare;

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

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

(f) informații privind locul în care prospectul este disponibil în formate accesibile persoanelor cu handicap;

(g) numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață și, dacă este cazul, numele reprezentanților săi numiți în statele membre;

(h) denumirea și adresa producătorului.

(7) data la care prospectul însoțitor a fost ultima oară revizuit;

(8) în cazul antimicrobienilor, un avertisment conform căruia utilizarea și eliminarea necorespunzătoare a medicamentului contribuie la rezistența la antimicrobiene.

Lista prevăzută la punctul 3 trebuie:

(a) să țină seama de situația specifică a anumitor categorii de utilizatori (copii, femei însărcinate sau care alăptează, persoane în vârstă, persoane prezentând patologii specifice și persoane cu handicap);

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

(c) să includă lista excipienților a căror cunoaștere este importantă pentru o utilizare sigură și eficientă a medicamentului și care sunt incluși în indicațiile detaliate menționate la articolul 77.

ANEXA VII

DOMENII PENTRU CADRELE ADAPTATE MENȚIONATE LA ARTICOLUL 28

Medicamente care conțin bacteriofagi, în cazurile în care medicamentul are o compoziție variabilă în funcție de contextul clinic specific.

ANEXA VIII

TABEL DE CORESPONDENȚĂ

Directiva 2001/83/CE	Regulamentul (CE) nr. 1901/2006	Prezenta directivă
Articolul 2 alineatul (1)		Articolul 1 alineatele (1) și (2)
Articolul 2 alineatul (2)		Articolul 1 alineatul (4)
Articolul 2 alineatul (3)		Articolul 1 alineatul (3) și articolul 142 alineatul (1), a
Articolul 3 alineatele (1), (2) și (3)		Articolul 1 alineatul (5) literele (a), (b) și (c)
Articolul 3 alineatul (7)		Articolul 2 alineatele (1) și (2)
Articolul 4 alineatul (4)		Articolul 1 alineatul (10) litera (a)
Articolul 110		Articolul 1 alineatul (7)
Articolul 4 alineatul (3)		Articolul 1 alineatul (9)
Articolul 4 alineatul (5)		Articolul 1 alineatul (8)
Articolul 5 alineatul (1)		Articolul 3 alineatul (1)
Articolul 5 alineatul (2)		Articolul 3 alineatul (2)
Articolul 5 alineatul (3)		Articolul 3 alineatul (3)
Articolul 5 alineatul (4)		Articolul 3 alineatul (4)
Articolul 6 alineatul (1)		Articolul 5
Articolul 6 alineatul (2)		Articolul 16 alineatul (1)
Articolul 7		Articolul 16 alineatul (2)
Articolul 6 alineatul (1)		Articolul 5 alineatul (1)
Articolul 8 alineatul (3)		Articolul 6 alineatul (2) și anexa I
Articolul 8 alineatul (3), al doilea și al treilea paragraf		Articolul 6 alineatele (3) și (4)

	Articolul 7 și articolul 8	Articolul 6 alineatul (5)
	Articolul 9	Articolul 6 alineatul (6)
Articolul 12		Articolul 7
Articolul 10 alineatul (1), primul paragraf		Articolul 9 alineatul (1)
Articolul 10 alineatul (2) litera (b), a treia teză		Articolul 9 alineatul (3), al doilea paragraf
Articolul 10 alineatul (1), al treilea paragraf		Articolul 9 alineatul (3)
Articolul 10 alineatul (2) litera (b), a doua teză		Articolul 9 alineatul (4)
Articolul 10 alineatul (3)		Articolul 10
Articolul 10 alineatul (4)		Articolul 11
Articolul 10a		Articolul 13
Articolul 10c		Articolul 14
Articolul 17 alineatul (1), primul paragraf		Articolul 30
Articolul 17 alineatul (1), al doilea paragraf		Articolul 33 alineatele (1) și (2) și articolul 35
Articolul 17 alineatul (2)		Articolul 33 alineatul (3)
Articolul 18		Articolul 33 alineatul (4)
Articolul 19 alineatul (1)		Articolul 29 alineatul (1) literele (a), (b) și (c)
	Articolul 23 alineatul (1)	Articolul 48 alineatele (1) și (2)
	Articolul 23 alineatul (2), primul paragraf, teza introductivă și literele (a) și (b)	Articolul 48 alineatul (3)
	Articolul 23 alineatul (2), al doilea paragraf	Articolul 48 alineatul (4)
	Articolul 23 alineatul (3), al doilea paragraf	Articolul 48 alineatul (5)
	Articolul 24	Articolul 48 alineatul (6)

	Articolul 28 alineatul (1), al doilea paragraf	Articolul 49 alineatul (1)
	Articolul 28 alineatul (2)	Articolul 49 alineatul (2)
	Articolul 28 alineatul (3), prima teză	Articolul 49 alineatul (3)
	Articolul 29, al treilea paragraf	Articolul 49 alineatul (4)
Articolul 20, primul paragraf		Articolul 8
Articolul 21		Articolul 43
Articolul 21a, primul paragraf		Articolul 44 alineatul (1) literele (a)-(f)
Articolul 21a, al doilea paragraf		Articolul 44 alineatul (2)
Articolul 22		Articolul 45 alineatele (1) și (2)
Articolul 26 alineatul (1)		Articolul 47 alineatul (1) literele (a), (b) și (c)
Articolul 26 alineatele (2) și (3)		Articolul 47 alineatele (2) și (3)
Articolului 6 alineatul (1a)		Articolul 56 alineatul (1)
Articolul 23a, primul paragraf		Articolul 56 alineatul (2)
Articolul 8 alineatul (2)		Articolul 56 alineatul (6)
Articolul 23a, al treilea paragraf		Articolul 56 alineatul (9)
Articolul 25		Articolul 61
Articolul 70		Articolul 50
Articolul 71 alineatul (1)		Articolul 51 alineatul (1) literele (a)-(d)
Articolul 71 alineatul (2)		Articolul 51 alineatul (3)
Articolul 71 alineatul (3)		Articolul 51 alineatul (4)
Articolul 71 alineatele (4) și (5)		Articolul 51 alineatele (5) și (6)
Articolul 72		Articolul 52
Articolul 73		Articolul 53

Articolul 74		Articolul 54
Articolul 74a		Articolul 55
Articolul 11, primul paragraf, teza introductivă		Articolul 62 alineatul (1)
Articolul 11, al doilea paragraf		Articolul 62 alineatul (2)
Articolul 11, al patrulea paragraf		Articolul 62 alineatul (3)
Articolul 58		Articolul 63 alineatul (1)
Articolul 63 alineatul (2), primul paragraf, teza introductivă		Articolul 63 alineatul (2)
Articolul 58		Articolul 63 alineatul (4)
Articolul 59 alineatul (1), primul paragraf, teza introductivă		Articolul 64 alineatul (1)
Articolul 59 alineatul (1), al treilea paragraf		Articolul 64 alineatul (2)
Articolul 59 alineatul (3)		Articolul 64 alineatul (3)
Articolul 54 prima teză		Articolul 65 alineatul (1)
Articolul 54a		Articolul 67
Articolul 66		Articolul 68 alineatele (1), (2) și (3)
Articolul 67		Articolul 68 alineatul (4)
Articolul 56		Articolul 70
Articolul 56a		Articolul 71
Articolul 57		Articolul 72
Articolul 62		Articolul 73
Articolul 63 alineatul (1), primul și al doilea paragraf		Articolul 74 alineatele (1) și (2)
Articolul 63 alineatul (2), primul paragraf, a doua teză		Articolul 74 alineatul (3)
articolul 63 alineatul (3), a doua teză		Articolul 74 alineatul (4)

Articolul 63 alineatul (3), prima teză		Articolul 75, teza introductivă și literele (a) și (b)
Articolul 61		Articolul 76
Articolul 60		Articolul 78
Articolul 64		Articolul 79
Articolul 65		Articolul 77
Articolul 10 alineatul (5)		Articolul 81 alineatul (2) litera (d)
Articolul 10 alineatul (6)		Articolul 85
Articolul 27		Articolul 37
Articolul 28 alineatul (1)		Articolul 34 alineatele (1) și (2), articolul 36 alineatele (1) și (2)
Articolul 28 alineatul (2)		Articolul 36 alineatele (5) și (6)
Articolul 28 alineatul (3)		Articolul 34 alineatul (5)
Articolul 28 alineatele (4) și (5)		Articolul 34 alineatele (6) și (7) și articolul 36 alineatele (6) și (8)
Articolul 29 alineatele (1), (2) și (3)		Articolul 38 alineatele (1), (2) și (3)
Articolul 29 alineatul (4), prima teză		Articolul 38 alineatul (4)
Articolul 29 alineatul (6)		Articolul 38 alineatul (5)
Articolul 30 alineatul (1)		Articolul 39
Articolul 30 alineatul (2)		Articolul 40
Articolul 32 alineatele (1), (2) și (3)		Articolul 41 alineatele (1), (2) și (3)
Articolul 32 alineatul (4), primul paragraf, teza introductivă și literele (a) - (d)		Articolul 41 alineatul (4), primul paragraf, teza introductivă și literele (a) - (d)
Articolul 32 alineatul (4), al doilea și al treilea paragraf		Articolul 41 alineatul (4), al doilea și al treilea paragraf
Articolul 32 alineatul (5)		Articolul 41 alineatul (5)

Articolul 33		Articolul 42
Articolul 81, al treilea paragraf		Articolul 56 alineatul (3), al doilea paragraf
	Articolul 33	Art.59
	Articolul 35	Articolul 60
Articolul 34		Articolul 42
	Articolul 36 alineatul (1)	Articolul 86 alineatul (1)
	Articolul 36 alineatul (2)	Articolul 86 alineatul (2)
	Articolul 36 alineatul (3)	Articolul 86 alineatul (3)
	Articolul 36 alineatul (5)	Articolul 86 alineatul (4)
Articolul 22a, primul paragraf, teza introductivă și literele (a) și (b)		Articolul 87 alineatul (1), primul paragraf, teza introductivă și literele (a) și (b)
Articolul 22a, al doilea paragraf		Articolul 87 alineatul (1), al doilea paragraf
Articolul 22a alineatele (2) și (3)		Articolul 87 alineatele (2) și (3)
Articolul 22b		Articolul 88
Articolul 22c		Articolul 89
Articolul 23 alineatele (1), (2) și (3)		Articolul 90 alineatele (1), (2) și (3)
Articolul 23 alineatul (4), primul paragraf		Articolul 90 alineatul (4), prima teză
Articolul 23 alineatul (4), al doilea paragraf		Articolul 90 alineatul (5)
Articolul 23b alineatul (1)		Articolul 92 alineatul (2)
Articolul 23b alineatul (2)		Articolul 92 alineatul (3), prima și a doua teză
Articolul 23b alineatul (2a)		Articolul 92 alineatul (4), teza introductivă și literele (a) și (b)
Articolul 35		Articolul 93
	Articolul 45 alineatul (1)	Articolul 94 alineatul (1)

	Articolul 46 alineatul (3)	Articolul 94 alineatul (3)
	Articolul 46 alineatul (4)	Articolul 94 alineatul (4)
	Articolul 46 alineatul (5)	Articolul 94 alineatul (5)
Articolul 31 alineatul (1), primul paragraf		Articolul 95 alineatul (1), primul paragraf, teza introductivă
		Articolul 95 alineatul (1), primul paragraf, a doua teză
Articolul 31 alineatul (1), al doilea până la al cincilea paragraf		Articolul 95 alineatul (1), al doilea până la al cincilea
Articolul 31 alineatele (2), (3) și (4)		Articolul 95 alineatele (2), (3) și (4)
Articolul 101		Articolul 96
Articolul 102, primul paragraf, literele (a) - (e)		Articolul 97 alineatul (1)
Articolul 102, al doilea paragraf		Articolul 97 alineatul (2)
Articolul 103		Articolul 98
Articolul 104 alineatele (1) și (2)		Articolul 99 alineatele (1), (2) și (3)
Articolul 104 alineatul (3), primul paragraf		Articolul 99 alineatul (4)
Articolul 104 alineatul (3), al doilea paragraf		Articolul 99 alineatul (5)
Articolul 104 alineatul (4)		Articolul 99 alineatul (6)
Articolul 104a		Articolul 100
Articolul 105		Articolul 101
Articolul 106		Articolul 102 alineatul (1), teza introductivă și literele (a)-(c), (e)
Articolul 107l		Articolul 103
Articolul 106a		Articolul 104
Articolul 107		Articolul 105 alineatele (1)-(5)

Articolul 107a alineatul (1), primul paragraf, teza introductivă		Articolul 106 alineatul (1), primul paragraf, prima teză
Articolul 107a alineatul (1), primul paragraf, a doua teză		Articolul 106 alineatul (1), primul paragraf, a treia teză
Articolul 107a alineatul (1), paragraful al doilea		Articolul 106 alineatul (1), al doilea paragraf
Articolul 107a alineatele (2)-(6)		Articolul 106 alineatele (2)-(6)
Articolul 107b alineatul (1), primul paragraf		Articolul 107 alineatul (1), primul paragraf
Articolul 107b alineatul (1), al doilea și al treilea paragraf		Articolul 107 alineatul (2)
Articolul 107b alineatele (2) și (3)		Articolul 107 alineatele (3) și (4)
Articolul 107c		Articolul 108
Articolul 107d		Articolul 109
Articolul 107e		Articolul 110
Articolul 107f		Articolul 111
Articolul 107g		Articolul 112
Articolul 107h		Articolul 113
Articolul 107i		Articolul 114
Articolul 107j		Articolul 115
Articolul 107k		Articolul 116
Articolul 107m		Articolul 117
Articolul 107n		Articolul 118
Articolul 107o		Articolul 119
Articolul 107p		Articolul 120
Articolul 107q		Articolul 121
Articolul 108		Articolul 122
Articolul 108a		Articolul 123

Articolul 108b		Articolul 124
Articolul 13		Articolul 125
Articolul 14		Articolul 126
Articolul 15		Articolul 127
Articolul 39		Articolul 128
Articolul 68		Articolul 129
Articolul 69		Articolul 130
Articolul 100		Articolul 131
Articolul 124		Articolul 132
Articolul 16 alineatele (1) și (2)		Articolul 133
Articolul 16 alineatele (3), articolele 53, 85 și 119		Articolul 133 alineatul (3)
Articolul 16a		Articolul 134
Articolul 16b		Articolul 135
Articolul 16c		Articolul 136
Articolul 16d		Articolul 137
Articolul 16e		Articolul 138
Articolul 16f		Articolul 139
Articolul 16g		Articolul 140
Articolul 16h alineatul (1)		Articolul 141 alineatul (1)
Articolul 16h alineatul (2)		Articolul 141 alineatul (2), primul și al doilea paragraf
Articolul 16h alineatul (2), al cincilea paragraf		Articolul 141 alineatul (2), al treilea paragraf
Articolul 16h alineatele (3) și (4)		Articolul 141 alineatele (3) și (4)
Articolul 40 alineatul (1)		Articolul 142 alineatul (1)

Articolul 40 alineatul (2), primul paragraf		Articolul 142 alineatul (2)
Articolul 40 alineatul (2), al doilea paragraf		Articolul 142 alineatul (3), teza introductivă și litera (a)
Articolul 40 alineatul (3)		Articolul 142 alineatul (4)
Articolul 40 alineatul (4)		Articolul 142 alineatul (5)
Articolul 41, primul paragraf		Articolul 143 alineatul (1), teza introductivă și literele (a), (b) și (c)
Articolul 41, al doilea paragraf		Articolul 143 alineatul (2)
Articolul 42		Articolul 144 alineatul (1), primul paragraf, articolul 144 alineatele (2) și (3)
Articolul 43		Articolul 144 alineatul (1), al doilea paragraf
Articolul 44		Articolul 145
Articolul 45		Articolul 146
Articolul 46		Articolul 147 alineatele (1) și (2)
Articolul 47 a		Articolul 149
Articolul 52b alineatul (1)		Articolul 150 alineatul (1)
Articolul 118b		Articolul 150 alineatul (2)
Articolul 52b alineatul (2)		Articolul 150 alineatul (3)
Articolul 48 alineatele (1) și (2)		Articolul 151 alineatele (1) și (2)
Articolul 49 alineatul (1)		Articolul 152 alineatul (1)
Articolul 51		Articolul 153 alineatele (1), (2) și (3)
Articolul 52		Articolul 154
Articolul 52 a		Articolul 157
Articolul 47, primul până la al patrulea paragraf		Articolul 160

Articolul 47, al cincilea paragraf		Articolul 161
Articolul 127		Articolul 155
Articolul 46 a		Articolul 156
Articolul 52 a		Articolul 157
Articolul 46b alineatele (1), (2) și (3)		Articolul 158 alineatele (1), (2) și (3)
Articolul 46b alineatul (4)		Articolul 158 alineatul (4)
Articolul 111b		Articolul 159
Articolul 76		Articolul 162
Articolul 77		Articolul 163
Articolul 78		articolul 165 alineatul (1), a doua teză
Articolul 79		Articolul 164
Articolul 80		Articolul 166 alineatele (1)-(4)
Articolul 81		Articolul 167
Articolul 82		Articolul 168
Articolul 83		Articolul 169
Articolul 85 a		Articolul 170
Articolul 85b alineatul (1)		Articolul 171 alineatul (1)
Articolul 85b alineatul (2), primul și al treilea paragraf		Articolul 171 alineatul (2)
Articolul 85b alineatele (3) și (4)		Articolul 171 alineatele (3) și (4)
Articolul 85c alineatele (1) și (2)		Articolul 172 alineatele (1) și (2)
Articolul 85c alineatul (6)		Articolul 172 alineatul (3)
Articolul 85c alineatul (3)		Articolul 173 alineatele (1) și (2)

Articolul 85c alineatul (4)		Articolul 174 alineatul (1)
Articolul 85c alineatul (5)		Articolul 174 alineatul (2)
Articolul 85d		Articolul 174 alineatul (3)
Articolul 86		Articolul 175
Articolul 87		Articolul 176 alineatele (1), (2) și (3)
Articolul 88		Articolul 177
Articolul 89		Articolul 178
Articolul 90		Articolul 179
Articolul 91		Articolul 180
Articolul 92		Articolul 181
Articolul 93		Articolul 182
Articolul 94		Articolul 183
Articolul 95		Articolul 184
Articolul 96 alineatul (1)		Articolul 185 alineatul (1)
Articolul 96 alineatul (2)		Articolul 185 alineatul (3)
Articolul 97		Articolul 186
Articolul 98		Articolul 187
Articolul 111 alineatul (1)		Articolul 188 alineatele (1), (2) și (6)
Articolului 111 alineatul (1a)		Articolul 188 alineatul (3) litera (a)
Articolul 111 alineatul (1b), primul paragraf		Articolul 188 alineatul (3) litera (b)
Articolul 111 alineatul (1b), al doilea paragraf, literele (a) și (b)		Articolul 188 alineatul (5) literele (b), (d) și (f)
Articolul 111 alineatul (1c)		Articolul 188 alineatul (6)
Articolul 111 alineatul (1d)		Articolul 188 alineatul (5) litera (g)

Articolul 111 alineatul (1g)		Articolul 188 alineatul (7)
Articolul 111 alineatul (1h)		Articolul 188 alineatul (8)
Articolul 111 alineatul (3), primul paragraf		Articolul 188 alineatul (9)
Articolul 111 alineatul (3), al doilea paragraf		Articolul 188 alineatul (10)
Articolul 111 alineatul (3), al treilea paragraf		Articolul 188 alineatul (11)
Articolul 111 alineatul (4)		Articolul 188 alineatul (12)
Articolul 111 alineatul (5), primul paragraf		Articolul 188 alineatul (13)
Articolul 111 alineatul (6)		Articolul 188 alineatul (15)
Articolul 111 alineatul (7)		Articolul 188 alineatul (16)
Articolul 111 alineatul (8)		Articolul 188 alineatul (17)
Articolul 111a, primul paragraf		Articolul 190 alineatul (1)
Articolul 111a, al doilea paragraf		Articolul 190 alineatul (2)
Articolul 112		Articolul 191
Articolul 113		Articolul 192
Articolul 114		Articolul 193
Articolul 115		Articolul 194
Articolul 116, primul paragraf		Articolul 195 alineatul (1)
Articolul 116, al doilea și al treilea paragraf		Articolul 195 alineatele (3) și (4)
Articolul 118 alineatul (1)		Articolul 195 alineatul (5)
Articolul 117 alineatul (1)		Articolul 196 alineatul (1), teza introductivă și literele (a)-(e)
Articolul 117 alineatele (2) și (3)		Articolul 196 alineatele (2) și (3)
Articolul 117 a alineatele (1)-(3)		Articolul 197
Articolul 118 alineatul (2)		Articolul 198

Articolul 126		Articolul 199
Articolul 118 a		Articolul 206
Art. 118 litera (c)		Articolul 201 alineatul (2)
Articolul 122		Articolul 202
Articolul 123		Articolul 203
Articolul 125		Articolul 204
Articolul 126a alineatele (1)-(4)		Articolul 205
Articolul 126b		Articolul 208
Articolul 127b		Articolul 207
Articolul 5 a		Articolul 209 alineatul (1)
Articolul 8 alineatele (2a) și (2b), primul paragraf		Articolul 209 alineatul (2), primul paragraf
Articolul 8 alineatul (2b), al doilea paragraf		Articolul 209 alineatul (2), al doilea paragraf
Articolul 18a alineatele (1) și (2)		Articolul 209 alineatele (3) și (4)
Articolul 20, al doilea paragraf		Articolul 209 alineatul (5)
Articolul 40 alineatul (1a), primul paragraf		Articolul 209 alineatul (6)
Articolului 40 alineatul (3a)		Articolul 209 alineatul (7)
Articolul 48 alineatul (3)		Articolul 209 alineatul (8)
Articolul 104 alineatul (3), al treilea paragraf		Articolul 209 alineatul (9)
Articolul 127d alineatul (1)		Articolul 209 alineatul (10)
Articolul 111c		Articolul 210
Articolul 8 alineatul (2b)		Articolul 211 alineatul (1)
Articolul 20, al doilea paragraf		Articolul 211 alineatul (2)
Articolului 40 alineatul (1a)		Articolul 211 alineatul (3)
Articolului 40 alineatul (3a)		Articolul 211 alineatul (4)

Articolul 126c		Articolul 211 alineatul (5)
Articolul 127d		Articolul 211 alineatul (9)
Articolul 127c		Articolul 212
Articolul 120		Articolul 213
Articolul 121 alineatul (1)		Articolul 214 alineatul (1)
Articolul 121 alineatul (2), primul paragraf		Articolul 214 alineatul (2)
Articolul 121 alineatul (3), primul paragraf		Articolul 214 alineatul (3)
Articolul 121 alineatul (4)		Articolul 214 alineatul (4)
Articolul 121 a		Articolul 215
Articolul 8 alineatul (3) literele (a)-(c)		Anexa I, punctele 1, 2 și 3
Articolul 8 alineatul (3) literele (d)-(i)		Anexa I, punctele (6)-(12)
Articolul 8 alineatul (3) literele (ia)-(m)		Anexa I, punctele (14)-(20)
Articolul 9		Anexa I punctul 22
Anexa I		Anexa II
Articolul 49 alineatul (2)		Anexa IV, punctul 1
Articolul 49 alineatul (2)		Anexa IV, punctul 4
Articolul 49 alineatul (3), primul paragraf		Anexa IV, punctul 5
Articolul 50 alineatul (1)		Anexa IV, punctul 6
Articolul 50 alineatul (2), primul paragraf		Anexa IV, punctul 7
Articolul 54		Articolul 65 Anexa V
Articolul 11		Anexa VI
Articolul 59		Anexa VII, punctele (1)-(7)