

32001L0083

L 311/67

JURNALUL OFICIAL AL COMUNITĂȚILOR EUROPENE

28.11.2001

**DIRECTIVA 2001/83/CE A PARLAMENTULUI EUROPEAN ȘI A CONSILIULUI
din 6 noiembrie 2001
de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman**

PARLAMENTUL EUROPEAN ȘI CONSILIUL UNIUNII EUROPENE,

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

având în vedere propunerea Comisiei,

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

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

întrucât:

(1) Directiva 65/65/CEE a Consiliului din 26 ianuarie 1965 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative privind medicamentele ⁽³⁾, Directiva 75/318/CEE a Consiliului din 20 mai 1975 de apropiere a legislațiilor statelor membre privind standardele și protocoalele analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor brevetate ⁽⁴⁾, Directiva 75/319/CEE a Consiliului din 20 mai 1975 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative privind medicamentele brevetate ⁽⁵⁾, Directiva 89/342/CEE a Consiliului din 3 mai 1989 de extindere a domeniului de aplicare a Directivelor 65/65/CEE și 75/319/CEE și de stabilire a unor dispoziții suplimentare pentru medicamentele imunologice constând în vaccinuri, toxine sau seruri și alergeni ⁽⁶⁾, Directiva 89/343/CEE a Consiliului din 3 mai 1989 de extindere a domeniului de aplicare al Directivelor 65/65/CEE și 75/319/CEE și de stabilire a unor dispoziții suplimentare pentru produsele radiofarmaceutice ⁽⁷⁾, Directiva 89/381/CEE a Consiliului din 14 iunie 1989 de extindere a domeniului de aplicare a Directivelor 65/65/CEE și 75/319/CEE de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative privind medicamentele brevetate și de stabilire a unor dispoziții speciale pentru medicamentele brevetate pe bază de sânge uman sau

plasmă umană ⁽⁸⁾, Directiva 92/25/CEE a Consiliului din 31 martie 1992 privind distribuția angro a medicamentelor de uz uman ⁽⁹⁾, Directiva 92/26/CEE a Consiliului din 31 martie 1992 privind clasificarea în materie de eliberare a medicamentelor de uz uman ⁽¹⁰⁾, Directiva 92/27/CEE a Consiliului din 31 martie 1992 privind etichetarea medicamentelor de uz uman și prospectele din ambalaje ⁽¹¹⁾, Directiva 92/28/CEE a Consiliului din 31 martie 1992 privind publicitatea medicamentelor de uz uman ⁽¹²⁾, Directiva 92/73/CEE a Consiliului din 22 septembrie 1992 de extindere a domeniului de aplicare a Directivelor 65/65/CEE și 75/319/CEE de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative privind medicamentele și de stabilire a unor dispoziții suplimentare pentru medicamentele homeopate ⁽¹³⁾ au fost modificate în mod frecvent și substanțial. Din motive de claritate și coerență, se recomandă, prin urmare, codificarea directivelor menționate prin reunirea acestora într-un text unic.

- (2) Obiectivul esențial al normelor care reglementează producția, distribuția și utilizarea medicamentelor trebuie să fie protejarea sănătății publice.
- (3) Cu toate acestea, acest obiectiv trebuie realizat prin mijloace care să nu împiedice dezvoltarea industriei farmaceutice sau a comerțului cu medicamente în cadrul Comunității.
- (4) Comerțul cu medicamente în cadrul Comunității este împiedicat de discrepanțele dintre anumite dispoziții de drept intern, în special între dispozițiile referitoare la medicamente (fără să se includă aici substanțele sau combinațiile de substanțe care constituie produse alimentare, hrană pentru animale sau produse de igienă) și aceste discrepanțe afectează direct funcționarea pieței interne.
- (5) În consecință, aceste impedimente trebuie eliminate; întrucât pentru a atinge acest obiectiv este necesară apropierea dispozițiilor relevante.
- (6) Pentru a reduce discrepanțele care subzistă, ar trebui să se stabilească norme privind controlul medicamentelor și ar trebui precizate îndatoririle care le revin autorităților competente ale statelor membre în vederea asigurării respectării dispozițiilor legale.

⁽¹⁾ JO C 368, 20.12.1999, p. 3.

⁽²⁾ Avizul Parlamentului European din 3 iulie 2001 (nepublicat încă în Jurnalul Oficial) și Decizia Consiliului din 27 septembrie 2001.

⁽³⁾ JO 22, 9.2.1965, p. 369/65, directivă astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 93/39/CEE (JO L 214, 24.8.1993, p. 22).

⁽⁴⁾ JO L 147, 9.6.1975, p. 1, directivă astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 1999/83/CE a Comisiei (JO L 243, 15.9.1999, p. 9).

⁽⁵⁾ JO L 147, 9.6.1975, p. 13, directivă astfel cum a fost modificată ultima dată prin Directiva 2000/38/CE a Comisiei (JO L 139, 10.6.2000, p. 28).

⁽⁶⁾ JO L 142, 25.5.1989, p. 14.

⁽⁷⁾ JO L 142, 25.5.1989, p. 16.

⁽⁸⁾ JO L 181, 28.6.1989, p. 44.

⁽⁹⁾ JO L 113, 30.4.1992, p. 1.

⁽¹⁰⁾ JO L 113, 30.4.1992, p. 5.

⁽¹¹⁾ JO L 113, 30.4.1992, p. 8.

⁽¹²⁾ JO L 113, 30.4.1992, p. 13.

⁽¹³⁾ JO L 297, 13.10.1992, p. 8.

- (7) Noțiunile de efect nociv și eficacitate terapeutică se pot examina doar corelate între ele și au doar o semnificație relativă, în funcție de progresele cunoștințelor științifice și de destinația medicamentului. Informațiile și documentele care trebuie să însoțească o cerere de autorizație de introducere pe piață a unui medicament trebuie să demonstreze că eficacitatea terapeutică a produsului prevalează asupra riscurilor posibile.
- (8) Standardele și protocoalele referitoare la efectuarea de studii și teste asupra medicamentelor reprezintă un mijloc eficient de control al acestor produse și, prin urmare, de protejere a sănătății publice și pot facilita circulația acestor produse prin stabilirea de norme uniforme pentru studii și teste, elaborarea dosarelor și examinarea cererilor.
- (9) Experiența a demonstrat că este recomandabilă stipularea mai precisă a cazurilor în care nu este necesară prezentarea rezultatelor testelor toxicologice și farmacologice sau ale studiilor clinice în vederea obținerii autorizației pentru un medicament care este similar în esență cu un produs autorizat, având grijă, în același timp, ca societățile inovatoare să nu fie dezavantajate.
- (10) Cu toate acestea, există considerente de ordin public care se opun efectuării de testări repetate pe oameni și animale atunci când nu există un motiv bine justificat.
- (11) Adoptarea aceluiași standarde și protocoale de către toate statele membre va permite autorităților competente să adopte decizii pe baza unor metode de testare și criterii uniforme și, prin urmare, va contribui la evitarea divergențelor la evaluare.
- (12) Cu excepția medicamentelor care fac obiectul procedurii comunitare centralizate de autorizare stabilite prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 al Consiliului din 22 iulie 1993 de stabilire a procedurilor comunitare de autorizare și supraveghere a medicamentelor de uz uman și de uz veterinar și de instituire a Agenției europene pentru evaluarea medicamentelor ⁽¹⁾, o autorizație de introducere pe piață a unui medicament acordată de către o autoritate competentă dintr-un stat membru ar trebui să fie recunoscută de autoritățile competente din celelalte state membre, cu excepția cazului în care există motive serioase pentru a susține că autorizarea medicamentului în cauză poate prezenta un risc pentru sănătatea publică. În cazul unei neînțelegeri între statele membre cu privire la calitatea, siguranța sau eficacitatea unui medicament, ar trebui să se procedeze la o evaluare științifică a subiectului în cauză, în conformitate cu un standard comunitar, care să conducă la o decizie unică cu privire la punctele litigioase și obligatorie pentru statele membre în cauză. Întrucât decizia respectivă ar trebui să fie adoptată printr-o procedură rapidă care să asigure cooperarea strânsă între Comisie și statele membre.
- (13) În acest scop, ar trebui instituit un Comitet pentru medicamente brevetate, afiliat Agenției europene pentru evaluarea medicamentelor instituite prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93 menționat anterior.
- (14) Prezenta directivă reprezintă o etapă importantă în atingerea obiectivului de liberă circulație a medicamentelor. Pot fi necesare alte măsuri suplimentare care să poată anula barierele rămase în calea liberei circulații a medicamentelor brevetate, având în vedere experiența dobândită, în special de către Comitetul pentru medicamente brevetate menționat anterior.
- (15) Pentru o protecție mai bună a sănătății publice și pentru evitarea suprapunerii inutile a eforturilor depuse pentru examinarea cererilor de autorizații de introducere pe piață a medicamentelor, statele membre ar trebui să elaboreze, în mod sistematic, rapoarte de evaluare pentru fiecare medicament autorizat de acestea și să facă schimb de rapoarte la cerere. De asemenea, un stat membru ar trebui să aibă posibilitatea să suspende examinarea unei cereri de autorizare a introducerii pe piață a unui medicament care este cercetat în acel moment în alt stat membru, în vederea recunoașterii deciziei adoptate de statul membru respectiv.
- (16) După instituirea pieței interne, se poate renunța la controalele specifice pentru garantarea calității medicamentelor importate din țări terțe numai în cazul în care au fost luate măsuri corespunzătoare de către Comunitate pentru asigurarea efectuării controalelor necesare în țara exportatoare.
- (17) Este necesară adoptarea unor dispoziții speciale pentru medicamentele imunologice, medicamentele homeopate, produsele radiofarmaceutice și medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană.
- (18) Normele care reglementează produsele radiofarmaceutice trebuie să țină seama de dispozițiile Directivei 84/466/Euratom a Consiliului din 3 septembrie 1984 de stabilire a măsurilor fundamentale pentru protecția radioactivă a persoanelor supuse examinărilor sau tratamentelor medicale ⁽²⁾. De asemenea, ar trebui să se țină seama de Directiva 80/836/Euratom a Consiliului din 15 iulie 1980 de modificare a directivelor de stabilire a standardelor fundamentale de siguranță pentru protecția sănătății populației și a lucrătorilor împotriva pericolelor

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

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

radiațiilor ionizante ⁽¹⁾, al cărei obiectiv este prevenirea expunerii lucrătorilor sau a pacienților la niveluri excesive sau inutil de mari de radiații ionizante, în special articolul 5 litera (c), care stipulează necesitatea autorizării anterioare pentru adăugarea substanțelor radioactive în compoziția medicamentelor, precum și pentru importul unor asemenea medicamente.

- (19) Comunitatea susține integral eforturile Consiliului Europei de promovare a donărilor gratuite voluntare de sânge și plasmă pentru a atinge obiectivul autosuficienței aprovizionării cu produse sangvine pe tot teritoriul Comunității și pentru a asigura respectarea principiilor etice în comerțul cu substanțe terapeutice de origine umană.
- (20) Normele prevăzute pentru garantarea calității, siguranței și eficacității medicamentelor pe bază de sânge uman sau plasmă umană trebuie să se aplice în mod uniform atât în unitățile publice, cât și în cele private, precum și în ceea ce privește sângele și plasma importate din țări terțe.
- (21) Având în vedere caracteristicile specifice ale medicamentelor homeopate menționate, cum ar fi concentrația foarte mică de principii active din conținutul acestora și dificultatea aplicării asupra lor a metodelor statistice convenționale în cadrul studiilor clinice, este de dorit să se prevadă o procedură specială de înregistrare simplificată pentru acele medicamente homeopate care sunt introduse pe piață fără indicații terapeutice și într-o formă farmaceutică și concentrație care nu prezintă riscuri pentru pacienți.
- (22) Înregistrarea și autorizațiile de introducere pe piață a medicamentelor antroposofice descrise într-o farmacopee oficială și preparate printr-o metodă homeopată se realizează în același mod ca în cazul medicamentelor homeopate.
- (23) În primul rând, este de dorit să se furnizeze utilizatorilor acestor medicamente homeopate indicații foarte clare cu privire la caracterul homeopat al acestora și să se ofere garanții suficiente cu privire la calitatea și inocuitatea acestora.
- (24) Normele referitoare la fabricarea, controlul și inspecția medicamentelor homeopate trebuie să fie armonizate pentru a permite circulația medicamentelor sigure și de bună calitate pe teritoriul Comunității.
- (25) În cazul medicamentelor homeopate introduse pe piață cu indicații terapeutice sau sub o formă care ar putea prezenta riscuri, pentru a se compara cu efectul terapeutic dorit, se recomandă aplicarea normelor uzuale de reglementare a

autorizării introducerii pe piață a medicamentelor. În special, statele membre cu tradiție în homeopatie ar trebui să aibă posibilitatea aplicării unor norme speciale pentru evaluarea rezultatelor testelor și studiilor destinate să stabilească siguranța și eficacitatea medicamentelor respective, cu condiția notificării acestora la Comisie.

- (26) Pentru a facilita circulația medicamentelor și a preveni repetarea controalelor dintr-un stat membru în altul, ar trebui stabilite condițiile minime privind fabricarea medicamentelor în țări terțe și importurile din acestea, precum și privind acordarea autorizațiilor aferente acestora.
- (27) Se recomandă ca supravegherea și controlul fabricării medicamentelor în statele membre să fie asigurate de către o persoană care îndeplinește condițiile minime de calificare în acest domeniu.
- (28) Înaintea acordării unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament imunologic sau a unui medicament pe bază de sânge uman sau plasmă umană, producătorul trebuie să își demonstreze capacitatea de a asigura în mod constant conformitatea loturilor. Înaintea acordării unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament pe bază de sânge uman sau plasmă umană, producătorul trebuie să demonstreze, de asemenea, absența contaminării virale, în măsura permisă de nivelul tehnologic.
- (29) Se recomandă armonizarea condițiilor care reglementează eliberarea medicamentelor către populație.
- (30) În această privință, persoanele care se deplasează pe teritoriul Comunității au dreptul să transporte o cantitate rezonabilă de medicamente, procurate în mod legal, pentru uzul lor personal. De asemenea, trebuie să existe posibilitatea ca o persoană stabilită într-un stat membru să primească, dintr-un alt stat membru, o cantitate rezonabilă de medicamente pentru uzul său personal.
- (31) De asemenea, în temeiul Regulamentului (CE) nr. 2309/93, anumite medicamente constituie obiectul unei autorizații comunitare de introducere pe piață. În această situație, este necesară stabilirea unei clasificări în domeniul eliberării medicamentelor care fac obiectul unei autorizații comunitare de introducere pe piață. În consecință, este necesar să se stabilească criteriile pe baza cărora să vor adopta deciziile comunitare.
- (32) În consecință, este recomandabil ca, într-o primă etapă, să se realizeze armonizarea principiilor fundamentale care să poată fi aplicate clasificării pentru eliberarea medicamentelor în Comunitate sau în statul membru în cauză, plecând de la principiile deja stabilite cu privire la subiectul în cauză de către Consiliul Europei, precum și de la armonizarea realizată în cadrul Națiunilor Unite în ceea ce privește substanțele narcotice și psihotrope.

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

- (33) Dispozițiile referitoare la clasificarea medicamentelor în vederea eliberării acestora nu aduc atingere dispozițiilor de drept intern privind asigurările sociale pentru compensarea sau plata medicamentelor eliberate pe bază de rețetă.
- (34) Multe operații care presupun distribuția angro a medicamentelor de uz uman se pot desfășura simultan în mai multe state membre.
- (35) Este necesară exercitarea controlului asupra întregului lanț de distribuție a medicamentelor, de la fabricarea sau importul acestora în Comunitate până la eliberarea lor către populație, astfel încât să se asigure depozitarea, transportul și manipularea acestor produse în condiții corespunzătoare. Măsurile care trebuie adoptate în acest sens vor facilita în mare măsură retragerea produselor necorespunzătoare de pe piață și vor permite demersuri mai eficiente împotriva produselor contrafăcute.
- (36) Persoanele implicate în distribuția angro a medicamentelor ar trebui să dețină o autorizație specială. Farmaciștii și persoanele autorizate să elibereze medicamente către populație și care se limitează la activitatea respectivă ar trebui să fie exceptați de la obținerea acestei autorizații. Cu toate acestea, este necesar, pentru controlul întregului lanț de distribuție a medicamentelor, ca farmaciștii și persoanele autorizate să elibereze medicamente către populație să țină evidența tranzacțiilor cu produsele recepționate.
- (37) Pentru obținerea autorizației trebuie să se îndeplinească anumite condiții esențiale și fiecare stat membru în cauză răspunde de asigurarea îndeplinirii acestor condiții. Fiecare stat membru trebuie să recunoască autorizațiile acordate de alte state membre.
- (38) Anumite state membre impun comercianților angro care furnizează medicamente farmaciștilor și persoanelor autorizate să elibereze medicamente către populație anumite obligații de serviciu public. Statele membre respective trebuie să aibă posibilitatea de a continua să impună aceste obligații comercianților angro stabiliți pe teritoriul lor. Statele membre respective trebuie, de asemenea, să poată impune obligațiile menționate și comercianților angro din alte state membre, cu condiția ca aceste obligații să nu fie mai stricte decât cele impuse propriilor comercianți angro și cu condiția ca aceste obligații să fie justificate din considerente de protecție a sănătății publice și să fie proporționale cu obiectivul acestei protecții.
- (39) Se recomandă stabilirea de norme pentru modul de etichetare și de redactare a prospectelor însoțitoare.
- (40) Dispozițiile care reglementează informațiile furnizate utilizatorilor ar trebui să prevadă un grad ridicat de protecție a consumatorului, pentru a face posibilă utilizarea corectă a medicamentelor pe baza unor informații complete și clare.
- (41) Introducerea pe piață a medicamentelor a căror etichetare și ale căror prospecte respectă dispozițiile prezentei directive nu ar trebui să fie interzisă sau împiedicată din motive privind etichetarea sau prospectele însoțitoare.
- (42) Prezenta directivă nu aduce atingere aplicării măsurilor adoptate în temeiul Directivei 84/450/CEE a Consiliului din 10 septembrie 1984 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre cu privire la publicitatea înșelătoare ⁽¹⁾.
- (43) Toate statele membre au adoptat măsuri speciale de suplimentare privind publicitatea pentru medicamente. Există discrepanțe între aceste măsuri. Aceste discrepanțe pot avea impact asupra funcționării pieței interne, deoarece publicitatea difuzată într-un stat membru poate avea efecte în alte state membre.
- (44) Directiva 89/552/CEE a Consiliului din 3 octombrie 1989 privind coordonarea anumitor acte cu putere de lege și acte administrative ale statelor membre cu privire la desfășurarea activităților de difuzare a programelor de televiziune ⁽²⁾ interzice publicitatea prin televiziune pentru medicamentele care se eliberează numai pe bază de rețetă medicală în statul membru sub a cărui jurisdicție se află postul de televiziune. Acest principiu ar trebui generalizat prin extindere la alte mijloace de comunicare în masă.
- (45) Publicitatea adresată publicului larg, chiar și pentru medicamentele care nu se eliberează pe bază de rețetă medicală, ar putea afecta sănătatea publică, în cazul în care este excesivă și nepotrivită. În cazul în care este permisă, publicitatea medicamentelor pentru publicul larg ar trebui, prin urmare, să îndeplinească anumite criterii esențiale, care trebuie definite.
- (46) Trebuie interzisă, de asemenea, distribuirea în scop promoțional de mostre gratuite către publicul larg.
- (47) Publicitatea pentru medicamente adresată persoanelor calificate să le prescrie sau să le elibereze contribuie la informarea acestor persoane. Cu toate acestea, această publicitate ar trebui să se supună unor condiții stricte și unei supravegheri eficiente, inspirându-se, în special, din activitățile desfășurate în cadrul Consiliului Europei.
- (48) Publicitatea pentru medicamente ar trebui să fie supravegheată în mod eficient și adecvat. În această privință ar trebui să se facă trimitere la mecanismele de monitorizare stabilite în Directiva 84/450/CEE.
- (49) Reprezentanții comerciali din domeniul medical au un rol important în promovarea medicamentelor. În consecință, trebuie să fie prevăzute anumite obligații pentru aceștia, în special obligația de a prezenta persoanelor vizitate un rezumat al caracteristicilor produselor.

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

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

- (50) Persoanele calificate să prescrie medicamente trebuie să fie capabile să îndeplinească funcția respectivă în mod obiectiv, fără a fi influențate de stimulente financiare directe sau indirecte.
- (51) Ar trebui să se prevadă posibilitatea de a furniza, în anumite condiții restrictive, mostre gratuite de medicamente persoanelor calificate să le prescrie sau să le elibereze, astfel încât acestea să se poată familiariza cu noile produse și să acumuleze experiență în administrarea acestora.
- (52) Persoanele calificate să prescrie sau să elibereze medicamente trebuie să aibă acces la o sursă neutră și obiectivă de informații cu privire la produsele disponibile pe piață. Întrucât este, cu toate acestea, responsabilitatea statelor membre să adopte măsurile necesare în acest scop, având în vedere situația proprie specifică.
- (53) Fiecare întreprindere care fabrică sau importă medicamente ar trebui să stabilească un mecanism prin care să se asigure că toate informațiile furnizate cu privire la un medicament sunt conforme cu condițiile de utilizare aprobate.
- (54) Pentru a asigura siguranța medicamentelor și după introducerea lor pe piață, este necesar să se asigure adaptarea continuă a sistemelor comunitare de farmacovigilență ținând seama de progresele științifice și tehnice.
- (55) Este necesar să se țină seama de schimbările care apar în urma armonizării internaționale a definițiilor, a terminologiei și a realizărilor tehnologice în domeniul farmacovigilenței.
- (56) Utilizarea tot mai largă a rețelelor electronice pentru comunicarea informațiilor privind reacțiile adverse la medicamentele comercializate în Comunitate urmărește să ofere autorităților competente posibilitatea de a avea acces la informații în același timp.
- (57) Este în interesul Comunității să se asigure că sistemele de farmacovigilență pentru medicamentele autorizate prin procedura centralizată sunt compatibile cu cele pentru medicamentele autorizate prin alte proceduri.
- (58) Titularii de autorizații de introducere pe piață ar trebui să fie responsabili de farmacovigilența continuă pentru medicamentele pe care le introduc pe piață.
- (59) Se recomandă adoptarea măsurilor necesare pentru aplicarea prezentei directive, în conformitate cu Decizia 1999/468/CE a Consiliului din 28 iunie 1999 de stabilire a procedurilor de exercitare a competențelor de punere în aplicare conferite Comisiei ⁽¹⁾.

- (60) Comisia ar trebui împuternicită să adopte orice modificări se dovedesc necesare în anexa I, pentru a ține seama de progresele științifice și tehnice.
- (61) Prezenta directivă nu ar trebui să aducă atingere obligațiilor statelor membre privind termenele stabilite pentru transpunerea directivelor stabilite în anexa II partea B,

ADOPTĂ PREZENTA DIRECTIVĂ:

TITLUL I

DEFINIȚII

Articolul 1

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

1. Medicament brevetat:

Orice medicament gata preparat, introdus pe piață sub o denumire specială și într-un ambalaj special.

2. Medicament:

Orice substanță sau combinație de substanțe prezentată ca având proprietăți pentru tratarea sau prevenirea bolilor umane.

Sunt considerate, de asemenea, medicamente orice substanță sau combinație de substanțe care se pot administra oamenilor în vederea stabilirii unui diagnostic medical sau pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice la oameni.

3. Substanță:

Orice substanță, indiferent de originea acesteia, care poate fi:

— umană, de exemplu:

sânge uman sau produse din sânge uman;

— animală, de exemplu:

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

— vegetală, de exemplu:

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

— chimică, de exemplu:

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

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

4. *Medicament imunologic:*

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

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

- (i) agenții utilizați pentru producerea imunității active, cum ar fi vaccinul antiholeric, BCG, vaccinurile antipoliomielitice, vaccinul antivariolic;
- (ii) agenții utilizați pentru diagnosticarea stării de imunitate, care includ, în special, tuberculina și derivatul proteinic purificat de tuberculină, toxine pentru reacțiile de hipersensibilitate întârziată Schick și Dick pentru difterie și scarlatină, brucelină;
- (iii) agenții utilizați pentru producerea imunității pasive, cum ar fi antitoxina difterică, globulina antivariolică, globulina antilimfocitică;

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

5. *Medicament homeopat:*

Orice medicament preparat din produse, substanțe sau compoziții, denumite sușe homeopate, în conformitate cu un procedeu de fabricație homeopat descris în Farmacopeea europeană sau, în absența acesteia, de farmacopeile utilizate în prezent, în mod oficial, în statele membre.

Un medicament homeopat poate conține mai multe principii active.

6. *Produs radiofarmaceutic:*

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

7. *Generator de radionuclizi:*

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

8. *Trusă cu radionuclizi:*

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

9. *Precursor radionuclidic:*

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

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

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

11. *Reacție adversă:*

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

12. *Reacție adversă gravă:*

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

13. *Reacție adversă neprevăzută:*

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

14. *Rapoarte periodice actualizate referitoare la siguranță:*

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

15. *Studiu de siguranță postautorizare:*

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

16. *Abuzul de medicamente:*

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

17. Distribuția angro a medicamentelor:

Toate activitățile de procurare, deținere, furnizare sau export de medicamente, cu excepția activității de eliberare a acestora către populație. Aceste activități se efectuează de către producători sau depozitarii acestora, importatori, alți distribuitori angro sau de către farmaciști și persoanele autorizate sau care au dreptul să elibereze medicamente către populația din statele membre în cauză.

18. Obligația de serviciu public:

Obligația care incumbă comercianților angro de a asigura, în mod permanent, o gamă adecvată de medicamente care să răspundă necesităților unei zone geografice determinate și de a livra pe întreg spațiul respectiv cantitățile solicitate în cel mai scurt termen.

19. Prescripție medicală:

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

20. Denumirea medicamentului:

Denumirea atribuită unui medicament, care poate fi o denumire inventată sau o denumire comună sau o denumire științifică, însoțită de marca comercială sau denumirea producătorului; denumirea inventată nu trebuie să conducă la confuzii cu denumirea comună.

21. Denumirea comună:

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

22. Concentrația medicamentului:

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

23. Ambalaj direct:

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

24. Ambalaj exterior:

Ambalajul în care se introduce ambalajul direct.

25. Etichetare:

Informațiile prezentate pe ambalajul direct sau pe cel exterior.

26. Prospectul:

Un prospect cuprinzând informațiile pentru consumator, care însoțește medicamentul.

27. Agenția:

Agenția europeană pentru evaluarea medicamentelor, instituită prin Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

28. Risc pentru sănătatea publică:

Toate riscurile cu privire la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentului.

TITLUL II

DOMENIUL DE APLICARE

Articolul 2

Dispozițiile prezentei directive se aplică medicamentelor de uz uman obținute industrial și destinate introducerii pe piața statelor membre.

Articolul 3

Prezenta directivă nu se aplică:

1. medicamentelor preparate în farmacie după o prescripție medicală pentru un anumit pacient (cunoscute în general ca „formule magistrale”);
2. medicamentelor preparate în farmacie în conformitate cu prevederile unei farmacopei și destinate eliberării directe către pacienții deserviți de farmacia în cauză (cunoscute în general ca „formule oficinale”);
3. medicamentelor destinate studiilor de cercetare și dezvoltare;
4. produselor intermediare destinate prelucrării ulterioare de către un producător autorizat;
5. radionuclizilor utilizați sub formă de surse închise;
6. sângelui integral, plasmei sau celulelor sangvine de origine umană.

Articolul 4

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

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

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

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

Articolul 5

Un stat membru poate, în conformitate cu legislația în vigoare și pentru a răspunde unor necesități speciale, să excludă de la dispozițiile prezentei directive medicamentele furnizate pentru a onora o comandă de bună credință și nesolicitată, formulată în conformitate cu indicațiile unui specialist autorizat în ocrotirea sănătății și destinate a fi utilizate de pacienții individuali ai acestuia pe propria sa răspundere.

TITLUL III

INTRODUCEREA PE PIAȚĂ

CAPITOLUL 1

Autorizația de introducere pe piață

Articolul 6

(1) Nici un medicament nu poate fi introdus pe piață într-un stat membru fără o autorizație de introducere pe piață eliberată de autoritățile competente din statul membru respectiv, în conformitate cu prezenta directivă, sau fără o autorizație acordată în conformitate cu Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

(2) Autorizația menționată la alineatul (1) este necesară, de asemenea, și pentru generatorii de radionuclizi, trusele cu radionuclizi, precursorii radionuclidici și produsele radiofarmaceutice obținute industrial.

Articolul 7

Autorizația de introducere pe piață nu este necesară pentru produsele radiofarmaceutice preparate la momentul utilizării de către o persoană sau de către o unitate autorizată, în conformitate

cu legislația internă, să utilizeze aceste medicamente, în conformitate cu instrucțiunile producătorului, într-un centru sanitar autorizat, și cu condiția să provină exclusiv de la generatori autorizați de radionuclizi, din truse de radionuclizi sau precursori radionuclidici.

Articolul 8

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

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

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

- (a) numele sau firma și domiciliul sau sediul social ale solicitantului și, după caz, ale producătorului;
- (b) denumirea medicamentului;
- (c) caracteristicile calitative și cantitative ale tuturor componentelor medicamentului în terminologia uzuală, dar fără formule chimice empirice, cu menționarea denumirii ne brevetate, recomandate la nivel internațional de către Organizația Mondială a Sănătății, în cazul în care există o asemenea denumire;
- (d) descrierea metodei de fabricație;
- (e) indicații terapeutice, contraindicații și reacții adverse;
- (f) posologie, forma farmaceutică, modul și calea de administrare, precum și termenul de valabilitate preconizat;
- (g) după caz, explicațiile privind măsurile de precauție și de siguranță care trebuie luate pentru conservarea medicamentului, administrarea acestuia la pacienți și distrugerea deșeurilor, precum și indicarea riscurilor potențiale pe care le prezintă medicamentul pentru mediul înconjurător;
- (h) descrierea metodelor de control utilizate de către producător (analiza cantitativă și calitativă a componentelor și a produsului finit, testele speciale, de exemplu testele de sterilitate, analizele pentru determinarea prezenței substanțelor pirogene, a prezenței metalelor grele, testele de stabilitate, testele biologice și de toxicitate, controalele efectuate într-o etapă intermediară a procesului de fabricație);
- (i) rezultatele:
 - analizelor fizico-chimice, biologice sau microbiologice;
 - testelor toxicologice și farmacologice;
 - studiilor clinice;

⁽¹⁾ JO L 207, 30.7.1986, p. 1.

- (j) un rezumat al caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 11, una sau mai multe mostre sau machete ale ambalajului exterior și ale ambalajului direct ale medicamentului, precum și un prospect însoțitor;
- (k) un document care să ateste faptul că producătorul este autorizat să producă medicamente în țara sa;
- (l) copiile tuturor autorizațiilor obținute într-un alt stat membru sau într-o țară terță, pentru introducerea pe piață a medicamentului, însoțite de o listă a statelor membre în care se află în curs de examinare o cerere pentru autorizație, prezentată în conformitate cu prezenta directivă. Copii ale rezumatului caracteristicilor produsului propus de către solicitant în conformitate cu articolul 11 sau aprobat de autoritățile competente ale statului membru, în conformitate cu articolul 21. Copii ale prospectului propus în conformitate cu articolul 59 sau aprobat de autoritățile competente în conformitate cu articolul 61. Detaliile oricărei decizii de refuzare a autorizației, pronunțată fie în Comunitate, fie într-o țară terță, precum și motivele acestei decizii.
- (ii) că există o utilizare medicală bine stabilită pentru elementul sau elementele componente ale medicamentului, cu o eficacitate recunoscută și un grad de siguranță acceptabil, fapt susținut de o bibliografie științifică detaliată sau
- (iii) că medicamentul este similar în fond cu un medicament care a fost autorizat în Comunitate, în conformitate cu dispozițiile comunitare în vigoare, pentru o perioadă de cel puțin șase ani, și care este comercializat în statul membru căruia i se înaintează cererea. Perioada menționată se prelungește la 10 ani pentru medicamentele obținute prin tehnologii superioare, care sunt autorizate în conformitate cu procedura stabilită la articolul 2 alineatul (5) din Directiva 87/22/CEE a Consiliului ⁽¹⁾. De asemenea, un stat membru poate prelungi perioada menționată la 10 ani printr-o decizie unică care să reglementeze toate medicamentele comercializate pe teritoriul acestuia, în cazul în care statul membru respectiv consideră că acest lucru este necesar în interesul sănătății publice. Statele membre au posibilitatea de a nu aplica perioada de șase ani, în cazul în care aceasta depășește data expirării unui brevet care protejează medicamentul original.

Informațiile menționate se actualizează periodic.

Articolul 9

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

- o descriere generală a sistemului, precum și o descriere detaliată a componentelor sistemului care pot afecta compoziția sau calitatea preparării radionuclidului de filiație;
- caracteristicile calitative și cantitative ale eluatului sau ale sublimatului.

Articolul 10

(1) Prin derogare de la dispozițiile articolului 8 alineatul (3) litera (i) și fără a aduce atingere legislației referitoare la protecția proprietății industriale și comerciale:

- (a) solicitantul nu trebuie să furnizeze rezultatele testelor toxicologice și farmacologice sau ale studiilor clinice, în cazul în care poate demonstra următoarele:
- (i) că medicamentul este similar în fond cu un medicament autorizat în statul membru căruia i se înaintează cererea și că titularul autorizației de introducere pe piață a medicamentului original a fost de acord cu utilizarea datelor toxicologice, farmacologice și/sau clinice conținute în dosarul medicamentului original, în scopul examinării cererii în discuție sau

Cu toate acestea, în cazul în care medicamentul este destinat unui uz terapeutic diferit de cel al celorlalte medicamente comercializate sau urmează să fie administrat pe căi diferite sau în doze diferite, este necesar să se furnizeze rezultatele testelor toxicologice și farmacologice și/sau ale studiilor clinice corespunzătoare;

- (b) în cazul medicamentelor noi în a căror compoziție intră componenți cunoscuți, dar care până în prezent nu au fost utilizați în combinație în scopuri terapeutice, este necesar să se furnizeze rezultatele testelor toxicologice și farmacologice și ale studiilor clinice referitoare la această combinație, dar nu și datele referitoare la fiecare component în parte.

(2) Prin analogie se aplică anexa I, în cazul în care se prezintă bibliografia datelor publicate, în conformitate cu alineatul (1) litera (a) punctul (ii).

Articolul 11

Rezumatul caracteristicilor produsului conține următoarele informații:

1. denumirea medicamentului;
2. compoziția calitativă și cantitativă cu privire la substanțele active și componenții excipientului, date a căror cunoaștere este esențială pentru corecta administrare a medicamentului. Se utilizează denumirea comună uzuală sau denumirea chimică;

⁽¹⁾ JO L 15, 17.1.1987, p. 38, directivă abrogată de Directiva 93/41/CEE (JO L 214, 24.8.1993, p. 40).

3. forma farmaceutică;
4. proprietățile farmacologice și, în măsura în care informațiile sunt utile în scop terapeutic, proprietățile farmacocinetice;
5. informații clinice:
 - 5.1. indicații terapeutice;
 - 5.2. contraindicații;
 - 5.3. reacții adverse (frecvența și gravitatea);
 - 5.4. precauții speciale pentru utilizare și, în cazul medicamentelor imunologice, orice precauții speciale care trebuie luate de persoanele care manipulează aceste produse și le administrează pacienților, împreună cu precauțiile care trebuie luate de pacient;
 - 5.5. utilizarea în timpul sarcinii și alăptării;
 - 5.6. interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune;
 - 5.7. posologia și metoda de administrare la adulți și, în cazul în care este necesar, la copii;
 - 5.8. supradozajul (simptome, măsuri în caz de urgență, antidoturi);
 - 5.9. atenționări speciale;
 - 5.10. efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a opera utilaje;
6. informații farmaceutice:
 - 6.1. incompatibilități majore;
 - 6.2. termenul de valabilitate, în cazul în care este necesar, după reconstituirea medicamentului sau după ce ambalajul direct a fost deschis pentru prima dată;
 - 6.3. precauții speciale privind conservarea;
 - 6.4. natura și conținutul ambalajului direct;
 - 6.5. precauții speciale privind distrugerea medicamentelor neutilizate sau, după caz, a deșeurilor rezultate din aceste medicamente;
7. numele sau denumirea și adresa permanentă a titularului autorizației de introducere pe piață;
8. pentru produsele radiofarmaceutice, datele complete cu privire la dozimetria radiațiilor interne;

9. pentru produsele radiofarmaceutice, instrucțiuni suplimentare detaliate pentru prepararea extemporanee și controlul calității acestor preparate și, după caz, durata maximă de conservare în cursul căreia un preparat intermediar, de exemplu un eluat, sau produsul farmaceutic gata de utilizare corespunde specificațiilor.

Articolul 12

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că documentele și informațiile specificate la articolul 8 alineatul (3) literele (h) și (i) și la articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii) sunt elaborate de către experți cu calificările tehnice și profesionale necesare, înainte de a fi prezentate autorităților competente. Documentele și informațiile respective sunt semnate de către acești experți.

(2) Îndatoririle specialiștilor, în funcție de calificările acestora, sunt următoarele:

- (a) îndeplinirea sarcinilor care se încadrează în disciplinele respective (analiză, farmacologie și alte științe experimentale similare, studii clinice) și descrierea obiectivă a rezultatelor obținute (din punct de vedere calitativ și cantitativ);
- (b) descrierea observațiilor în conformitate cu dispozițiile anexei I și precizarea, în special, a următoarelor aspecte:
 - în cazul chimistului analist, dacă medicamentul respectă compoziția declarată, oferind dovezi cu privire la metodele de control utilizate de producător;
 - în cazul farmacologului sau al specialistului cu competență experimentală similară, toxicitatea medicamentului și proprietățile farmacologice observate;
 - în cazul clinicianului, dacă a putut constata la persoanele tratate cu medicamentul în cauză efecte care să corespundă informațiilor oferite de solicitant în conformitate cu articolele 8 și 10, dacă pacienții tolerează bine medicamentul, posologia recomandată clinic, precum și contraindicațiile și reacțiile adverse;
- (c) după caz, prezentarea argumentelor pentru utilizarea bibliografiei menționate la articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii).

(3) Rapoartele detaliate ale experților fac parte din informațiile care însoțesc cererea pe care solicitantul o prezintă autorităților competente.

CAPITOLUL 2

Dispoziții speciale aplicabile medicamentelor homeopate

Articolul 13

(1) Statele membre se asigură că medicamentele homeopate produse și introduse pe piața comunitară sunt înregistrate sau

autorizate în conformitate cu articolele 14, 15 și 16, cu excepția cazului în care produsele fac obiectul unei înregistrări sau autorizații eliberate în conformitate cu legislația internă la data de 31 decembrie 1993 sau înainte de această dată (și indiferent dacă înregistrarea sau autorizația au fost reînnoite sau nu după data menționată). Fiecare stat membru ia în considerare înregistrările și autorizațiile acordate anterior de un alt stat membru.

(2) Un stat membru poate să nu recurgă la stabilirea unei proceduri speciale de înregistrare simplificate pentru medicamentele homeopate menționate la articolul 14. Statul membru în cauză informează Comisia cu privire la aceasta. Statul membru în cauză permite utilizarea, pe teritoriul acestuia, a medicamentelor homeopate înregistrate în alte state membre în conformitate cu articolele 14 și 15.

Articolul 14

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

- se administrează pe cale orală sau externă;
- absența unor indicații terapeutice speciale pe eticheta medicamentului sau în orice alte informații referitoare la acesta;
- existența unui grad suficient de diluție pentru a garanta siguranța medicamentului; în special, concentrația substanțelor active în medicament nu poate nici să depășească o parte per 10 000 părți de tinctură primară și nici 1/100 din doza minimă utilizată în alopatică, în măsura în care prezența acestor substanțe active într-un medicament alopatic necesită prezentarea unei prescripții medicale.

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

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

(3) Pentru medicamentele homeopate înregistrate în conformitate cu alineatul (1) din prezentul articol sau, după caz, admise în conformitate cu articolul 13 alineatul (2), nu este necesară prezentarea dovezii eficacității terapeutice.

Articolul 15

O cerere pentru procedura specială de înregistrare simplificată se poate referi la o serie de medicamente derivate din aceeași sușă sau aceleași sușe homeopate. Pentru a demonstra, în special, calitatea farmaceutică și omogenitatea loturilor de fabricație a

produselor în cauză, cererea este însoțită de următoarele documente:

- denumirea științifică, sau altă denumire prevăzută într-o farmacopee, a sușei sau a sușelor homeopate, împreună cu precizarea diferitelor căi de administrare, a formelor farmaceutice și a gradului de diluție ce urmează a fi înregistrate;
- un dosar cu descrierea modului de obținere și control al sușei sau al sușelor homeopate și justificarea naturii homeopate a acesteia/acestora, pe baza unei bibliografii adecvate;
- dosarul de fabricație și control pentru fiecare formă farmaceutică și o descriere a metodei de diluare și dinamizare;
- autorizația de fabricație a medicamentului în cauză;
- copii ale eventualelor înregistrări și autorizații obținute pentru același medicament în alte state membre;
- una sau mai multe mostre sau machete ale ambalajelor exterioare și directe ale medicamentelor ce urmează să fie înregistrate;
- date referitoare la stabilitatea medicamentului.

Articolul 16

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

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

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

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

CAPITOLUL 3

Proceduri privind autorizația de introducere pe piață

Articolul 17

(1) Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a asigura finalizarea procedurii de acordare a unei autorizații de introducere pe piață a unui medicament în termen de 210 zile de la prezentarea unei cereri valabile.

(2) În cazul în care un stat membru constată că o cerere de autorizare pentru medicamentul respectiv este deja în curs de examinare în alt stat membru, statul membru în cauză poate decide suspendarea examinării amânunțite a cererii, pentru a aștepta raportul de evaluare elaborat de celălalt stat membru, în conformitate cu articolul 21 alineatul (4).

Statul membru în cauză informează celălalt stat membru și solicitantul cu privire la decizia sa de suspendare a examinării amânunțite a cererii în discuție. Imediat după definitivarea examinării cererii și după luarea unei decizii, celălalt stat membru prezintă statului membru în cauză o copie a raportului său de evaluare.

Articolul 18

În cazul în care un stat membru este informat, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (l), că un alt stat membru a autorizat un medicament pentru care s-a depus o cerere de autorizare în statul membru în cauză, acest stat membru solicită de îndată autorităților statului membru care a acordat autorizația prezentarea raportului de evaluare menționat la articolul 21 alineatul (4).

În termen de 90 de zile de la primirea raportului de evaluare, statul membru în cauză fie recunoaște decizia primului stat membru și rezumatul caracteristicilor produsului aprobat de acesta din urmă, fie, în cazul în care are motive să considere că autorizația medicamentului în cauză poate prezenta un risc pentru sănătatea publică, aplică procedurile stabilite la articolele 29-34.

Articolul 19

În vederea examinării cererii prezentate în conformitate cu articolul 8 și articolul 10 alineatul (1), autoritatea competentă a statului membru:

1. trebuie să verifice dacă informațiile prezentate în sprijinul cererii sunt în conformitate cu articolul 8 și cu articolul 10 alineatul (1) și să examineze dacă sunt respectate condițiile pentru eliberarea unei autorizații de introducere pe piață a medicamentelor (autorizație de introducere pe piață);
2. poate transmite medicamentul, materiile prime ale acestuia și, în cazul în care este necesar, produșii intermediari sau alți componenți ai acestuia, pentru a fi analizate de către un laborator de stat sau de către un laborator desemnat în acest scop, pentru a se asigura că metodele de control utilizate de către producător și descrise în informațiile care însoțesc cererea, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (h), sunt corespunzătoare;
3. poate cere, după caz, solicitantului să completeze informațiile care însoțesc cererea, cu privire la elementele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) și la articolul 10 alineatul (1). În cazul în care autoritatea competentă recurge la această opțiune, termenele stabilite la articolul 17 se suspendă până la furnizarea informațiilor suplimentare solicitate. De asemenea, termenele

menționate se suspendă pentru perioada acordată solicitantului, în cazul în care este necesar, pentru a oferi explicații orale sau scrise.

Articolul 20

Statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că:

- (a) autoritățile competente verifică capacitatea producătorilor și a importatorilor de medicamente provenind din țări terțe de a desfășura procesul de fabricație în conformitate cu informațiile prezentate în temeiul articolului 8 alineatul (3) litera (d) și/sau de a efectua controale în conformitate cu metodele descrise în informațiile care însoțesc cererea, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (h);
- (b) autoritățile competente pot permite producătorilor și importatorilor de medicamente provenind din țări terțe, în situații excepționale și justificabile, să delege unor părți terțe efectuarea anumitor etape de fabricație și/sau a anumitor controale menționate la litera (a); în aceste situații, verificările efectuate de către autoritățile competente trebuie să aibă loc, de asemenea, în și unitățile desemnate.

Articolul 21

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

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

(3) Autoritățile competente prezintă agenției o copie a autorizației împreună cu rezumatul caracteristicilor produsului.

(4) Autoritățile competente întocmesc un raport de evaluare a dosarului, în care fac observații critice cu privire la rezultatele testelor analitice și farmacologice și ale studiilor clinice ale medicamentului în cauză. Raportul de evaluare este actualizat ori de câte ori devin disponibile informații noi importante pentru evaluarea calității, a siguranței sau a eficacității medicamentului în cauză.

Articolul 22

În situații excepționale și în urma consultării cu solicitantul, se poate acorda o autorizație sub rezerva asumării anumitor obligații speciale, care includ următoarele:

- efectuarea unor studii suplimentare după acordarea autorizației;
- notificarea reacțiilor adverse la medicament.

Deciziile excepționale menționate se pot adopta numai pe baza unor motive obiective și verificabile și trebuie să se bazeze pe una din premisele menționate în partea 4 secțiunea G din anexa I.

Articolul 23

După eliberarea unei autorizații, titularul autorizației trebuie, în ceea ce privește metodele de fabricație și control prevăzute la articolul 8 alineatul (3) literele (d) și (h), să țină seama de progresul științific și tehnic și să introducă toate modificările necesare pentru a face posibilă fabricația și controlul medicamentului prin metode științifice general acceptate.

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

Articolul 24

Autorizația este valabilă cinci ani și se poate reînnoi pentru termene de câte cinci ani, prin depunerea unei cereri de către titularul acesteia, cu cel puțin trei luni înainte de data expirării și după analizarea de către autoritatea competentă a dosarului care conține, în special, detalii privind datele de farmacovigilență și alte informații relevante pentru monitorizarea medicamentului.

Articolul 25

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

Articolul 26

Autorizația de introducere pe piață este refuzată în cazul în care, după verificarea informațiilor și a documentelor specificate la articolul 8 și la articolul 10 alineatul (1), se constată că:

- (a) medicamentul este nociv în condiții normale de utilizare sau
- (b) nu are eficacitatea terapeutică sau aceasta este insuficient argumentată de către solicitant sau
- (c) din punct de vedere al compoziției calitative și cantitative, nu corespunde datelor declarate.

De asemenea, autorizația de introducere pe piață este refuzată în cazul în care informațiile și documentele prezentate în sprijinul cererii nu sunt conforme cu dispozițiile articolului 8 și ale articolului 10 alineatul (1).

CAPITOLUL 4**Recunoașterea reciprocă a autorizațiilor***Articolul 27*

(1) Pentru a facilita adoptarea deciziilor comune de către statele membre cu privire la autorizarea medicamentelor pe baza unor criterii științifice de calitate, siguranță și eficacitate și pentru a atinge, astfel, obiectivul de liberă circulație a medicamentelor în cadrul Comunității, prin prezenta decizie se instituie un Comitet

pentru medicamente brevetate (denumit în continuare „comitet”). Comitetul face parte din agenție.

(2) În afară de celelalte responsabilități conferite acestuia de legislația comunitară, comitetul examinează toate problemele privind acordarea, modificarea, suspendarea sau retragerea autorizației de introducere pe piață care îi sunt prezentate în conformitate cu prezenta directivă.

(3) Comitetul își elaborează regulamentul de procedură.

Articolul 28

(1) Înainte de prezentarea cererii pentru recunoașterea unei autorizații de introducere pe piață, titularul autorizației informează statul membru care a acordat autorizația pe care se fundamentează cererea (denumit în continuare „stat membru de referință”) cu privire la cererea ce urmează să fie înaintată în conformitate cu prezenta directivă și îi comunică orice completări aduse dosarului original; statul membru respectiv îi poate cere solicitantului să furnizeze toate informațiile și documentele necesare pentru a putea verifica dacă dosarele prezentate sunt identice.

De asemenea, titularul autorizației solicită statului membru de referință întocmirea unui raport de evaluare cu privire la medicamentul în cauză sau, după caz, actualizarea oricărui raport de evaluare existent. Statul membru respectiv întocmește raportul de evaluare sau îl actualizează în termen de 90 zile de la primirea solicitării.

La depunerea cererii în conformitate cu alineatul (2), statul membru de referință prezintă raportul de evaluare statului membru sau statelor membre interesate de cerere.

(2) Pentru a obține, în conformitate cu procedurile stabilite în prezentul capitol, recunoașterea autorizației de introducere pe piață eliberate de un stat membru în unul sau mai multe state membre, titularul autorizației prezintă o cerere autorităților competente ale statului membru sau ale statelor membre în cauză, însoțită de informațiile și datele menționate la articolul 8, la articolul 10 alineatul (1) și la articolul 11. Acesta declară sub jurământ că dosarul este identic cu cel acceptat de statul de referință sau indică orice adăugiri sau modificări aduse acestui dosar. În acest din urmă caz, solicitantul dă asigurări că rezumatul caracteristicilor produsului propus de el în conformitate cu articolul 11 este identic cu cel acceptat de statul membru de referință, în conformitate cu articolul 21. De asemenea, solicitantul asigură că toate dosarele prezentate ca parte a procedurii sunt identice.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață comunică agenției cererea, o informează cu privire la statele membre interesate și la datele prezentării cererii și îi trimite o copie a autorizației acordate de statul membru de referință. Titularul autorizației trimite agenției, de asemenea, copii ale tuturor autorizațiilor care au fost acordate de celelalte state membre pentru medicamentul în cauză și o informează cu privire la existența unei cereri de autorizare în curs de examinare într-un stat membru.

(4) Cu excepția situațiilor excepționale prevăzute la articolul 29 alineatul (1), fiecare stat membru recunoaște autorizația de introducere pe piață acordată de statul membru de referință în termen de 90 de zile de la primirea cererii și a raportului de evaluare. Statul membru informează cu privire la aceasta statul membru de referință care a acordat autorizația inițială, celelalte state membre vizate de cerere, agenția și titularul autorizației de introducere pe piață.

Articolul 29

(1) În cazul în care un stat membru consideră că există motive pentru a considera că autorizația de introducere pe piață a medicamentului în cauză poate prezenta un risc pentru sănătatea publică, acesta informează de îndată solicitantul, statul membru de referință care a acordat autorizația inițială, alte state membre interesate de cerere și agenția. Statul membru precizează motivele în mod detaliat și indică măsurile care ar putea fi necesare pentru corectarea deficiențelor cererii.

(2) Toate statele membre în cauză depun toate eforturile necesare pentru a ajunge la un acord cu privire la măsurile ce trebuie luate cu privire la cerere. Acestea oferă solicitantului posibilitatea de a-și prezenta punctul de vedere oral sau în scris. Cu toate acestea, în cazul în care statele membre nu ajung la un acord în termenul menționat la articolul 28 alineatul (4), acestea informează de îndată agenția în vederea sesizării comitetului pentru aplicarea procedurii stabilite la articolul 32.

(3) Statele membre în cauză prezintă comitetului, în termenul menționat la articolul 28 alineatul (4), o expunere detaliată a chestiunilor în privința cărora nu au reușit să ajungă la un acord și a motivelor dezacordului acestora. Solicitantul primește o copie a informațiilor respective.

(4) De îndată ce a fost informat cu privire la trimiterea problemei în cauză către comitet, solicitantul prezintă de îndată comitetului o copie a informațiilor și a datelor menționate la articolul 28 alineatul (2).

Articolul 30

În cazurile în care au fost prezentate mai multe cereri de autorizație de introducere pe piață a unui anumit medicament, în conformitate cu articolul 8, articolul 10 alineatul (1) și articolul 11, și statele membre au adoptat decizii divergente cu privire la autorizarea medicamentului sau suspendarea sau retragerea acesteia, un stat membru sau Comisia sau titularul autorizației de introducere pe piață pot sesiza comitetul cu privire la problema în cauză pentru aplicarea procedurii stabilite la articolul 32.

Statul membru în cauză, titularul autorizației de introducere pe piață sau Comisia identifică în mod clar problema prezentată comitetului în vederea examinării și, după caz, îl informează pe titular cu privire la aceasta.

Statul membru și titularul autorizației de introducere pe piață prezintă comitetului toate informațiile disponibile referitoare la problema în cauză.

Articolul 31

Înainte să se adopte o decizie privind solicitarea autorizației de introducere pe piață sau privind suspendarea sau retragerea unei autorizații sau cu privire la orice alte modificări necesare ale formulării autorizației de introducere pe piață, statele membre sau Comisia sau solicitantul sau titularul autorizației de introducere pe piață pot sesiza, în situații speciale în care sunt implicate interesele comunitare, comitetul cu privire la problema în cauză în vederea aplicării procedurii stabilite la articolul 32, ținând seama, în special, de informațiile colectate în conformitate cu titlul IX.

Statul membru în cauză sau Comisia identifică în mod clar problema prezentată comitetului în vederea examinării și îl informează pe titularul autorizației de introducere pe piață cu privire la aceasta.

Statele membre și titularul autorizației de introducere pe piață prezintă comitetului toate informațiile disponibile referitoare la problema în cauză.

Articolul 32

(1) Atunci când se face trimitere la procedura descrisă în prezentul articol, comitetul analizează chestiunea în cauză și emite un aviz motivat în termen de 90 zile de la data la care a fost sesizat cu privire la chestiunea în cauză.

Cu toate acestea, în cazurile prezentate comitetului în conformitate cu articolele 30 și 31, perioada menționată se poate prelungi cu 90 zile.

În caz de urgență, la propunerea președintelui, Comitetul poate accepta un termen mai scurt.

(2) Pentru examinarea chestiunii în discuție, Comitetul poate numi pe unul din membrii săi în calitate de raportor. Comitetul mai poate numi experți individuali cu care să se consulte în anumite probleme speciale. Odată cu numirea experților, Comitetul stabilește sarcinile acestora și un termen final pentru definitivarea acestor sarcini.

(3) Pentru situațiile menționate la articolele 29 și 30, înainte de a-și emite avizul, Comitetul îi oferă titularului autorizației de introducere pe piață posibilitatea de a prezenta explicații oral sau în scris.

Pentru situația menționată la articolul 31, titularului autorizației de introducere pe piață i se poate solicita să prezinte explicații oral sau în scris.

Comitetul poate invita alte persoane pentru a oferi informații cu privire la subiectul în cauză, în cazul în care consideră că acest lucru este necesar.

Comitetul poate suspenda termenul stabilit menționat la alineatul (1) pentru a permite titularului autorizației de introducere pe piață să își pregătească explicațiile.

(4) Agenția îl informează de îndată pe titularul autorizației de introducere pe piață, cu privire la avizul comitetului în cazurile următoare:

- cererea nu îndeplinește criteriile pentru obținerea autorizației sau
- rezumatul caracteristicilor produsului propus de către solicitant, în conformitate cu articolul 11, ar trebui modificat sau
- autorizația ar trebui acordată sub rezerva îndeplinirii anumitor condiții, avându-se în vedere condițiile considerate esențiale pentru utilizarea efectivă și în condiții de siguranță a medicamentului, inclusiv farmacovigilența sau
- autorizația de introducere pe piață ar trebui suspendată, modificată sau retrasă.

În termen de 15 zile de la primirea avizului, titularul autorizației de introducere pe piață poate notifica agenției, în scris, intenția sa de a face contestație. În acest caz, acesta prezintă agenției motivele detaliate pentru contestație în termen de 60 de zile de la primirea avizului. În termen de 60 de zile de la primirea motivelor de contestație, Comitetul analizează posibilitatea de revizuire a avizului său și concluziile rezultate în urma contestației se anexează la raportul de evaluare menționat la alineatul (5).

(5) În termen de 30 de zile de la adoptare, agenția trimite statelor membre, Comisiei și titularului autorizației de introducere pe piață avizul final al comitetului, însoțit de un raport de evaluare a medicamentului, în care precizează motivele concluziilor acestuia.

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

- (a) un proiect al rezumatului caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 11;
- (b) condițiile care afectează autorizarea, în înțelesul alineatului (4).

Articolul 33

În termen de 30 de zile de la primirea avizului, Comisia elaborează un proiect al deciziei care urmează să fie luată cu privire la cerere, luând în considerare legislația comunitară.

În cazul unui proiect de decizie care prevede acordarea autorizației de introducere pe piață, se anexează documentele menționate la articolul 32 alineatul (5) literele (a) și (b).

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

Proiectul de decizie este transmis statelor membre și solicitantului.

Articolul 34

(1) Se adoptă o decizie finală cu privire la cerere în conformitate cu procedura menționată la articolul 121 alineatul (2).

(2) Regulamentul de procedură al Comitetului permanent, instituit prin articolul 121 alineatul (1), se modifică pentru a lua în considerare sarcinile care îi revin acestuia în conformitate cu prezentul capitol.

Acste modificări includ următoarele:

- cu excepția cazurilor menționate la articolul 33 al treilea paragraf, avizul Comitetului permanent se obține în scris;
- fiecare stat membru are la dispoziție cel puțin 28 de zile pentru a transmite Comisiei observații scrise cu privire la proiectul de decizie;
- fiecare stat membru poate solicita, în scris, discutarea proiectului de decizie de către Comitetul permanent, prezentându-și motivele în mod detaliat.

În cazul în care, în opinia Comisiei, observațiile scrise ale unui stat membru ridică probleme noi, importante, de natură științifică sau tehnică, care nu au fost abordate în avizul agenției, președintele suspendă procedura și trimite cererea înapoi la agenție pentru o examinare suplimentară.

Comisia adoptă dispozițiile necesare aplicării prezentului alineat, în conformitate cu procedura stabilită la articolul 121 alineatul (2).

(3) Decizia menționată la alineatul (1) se adresează statelor membre interesate de subiectul în cauză și se comunică titularului autorizației de introducere pe piață. Statele membre acordă sau retrag autorizația de introducere pe piață sau modifică termenii acesteia, după caz, pentru a se conforma deciziei, în termen de 30 de zile de la notificarea acesteia. Statele membre informează Comisia și agenția cu privire la aceasta.

Articolul 35

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

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

Acste măsuri includ un sistem de notificare sau proceduri administrative referitoare la modificări minore și definesc cu precizie noțiunea de „modificare minoră”.

Comisia adoptă aceste măsuri sub forma unui regulament de punere în aplicare, în conformitate cu procedura menționată la articolul 121 alineatul (2).

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

Articolul 36

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

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

Articolul 37

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

Articolul 38

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

(2) Comisia publică, până la 1 ianuarie 2001, o analiză detaliată a aplicării procedurilor stabilite în prezentul capitol și propune toate modificările care pot fi necesare pentru îmbunătățirea acestor proceduri.

Consiliul decide, în condițiile prevăzute de tratat, cu privire la propunerea Comisiei în termen de un an de la prezentarea acesteia.

Articolul 39

Dispozițiile menționate la articolele 27-34 nu se aplică medicamentelor homeopate menționate la articolul 16 alineatul (2).

TITLUL IV

FABRICAȚIE ȘI IMPORT

Articolul 40

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

(2) Autorizația menționată la alineatul (1) este necesară atât pentru fabricația totală, cât și pentru cea parțială, precum și pentru diferite procese de dozare, ambalare sau prezentare.

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

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

Articolul 41

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

- (a) să specifice medicamentele și formele farmaceutice care urmează să fie fabricate sau importate și, de asemenea, locul unde acestea urmează să fie fabricate și/sau controlate;
- (b) să aibă la dispoziție, pentru fabricația sau importul produselor menționate, spații adecvate, echipamente tehnice și aparatură de control corespunzătoare și suficiente, care să corespundă cerințelor legale stabilite de statele membre în cauză cu privire atât la fabricația, cât și la controlul și depozitarea medicamentelor, în conformitate cu articolul 20;
- (c) să aibă la dispoziție serviciile cel puțin ale unei persoane calificate, în înțelesul articolului 48.

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

Articolul 42

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

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

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

Articolul 43

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

Articolul 44

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

Articolul 45

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

Articolul 46

Titularul unei autorizații de fabricație are cel puțin următoarele obligații:

- (a) să aibă la dispoziție serviciile unui personal care să corespundă cerințelor legale existente în statul membru în cauză, atât în ceea ce privește fabricația, cât și controlul;
- (b) să elibereze medicamentele autorizate numai în conformitate cu legislația din statele membre în cauză;
- (c) să anunțe în prealabil autoritatea competentă cu privire la orice modificări pe care dorește să le facă în legătură cu datele furnizate în conformitate cu articolul 41; autoritatea competentă este informată de îndată în cazul în care persoana calificată menționată la articolul 48 este înlocuită în mod neprevăzut;
- (d) să permită agenților autorității competente a statului membru în cauză accesul în orice moment în spațiile sale;
- (e) să dea posibilitatea persoanei calificate menționate la articolul 48 să își desfășoare activitatea, de exemplu punându-i la dispoziție toate mijloacele necesare;
- (f) să respecte principiile și orientările de bună practică de fabricație pentru medicamente, astfel cum sunt stabilite în legislația comunitară.

Articolul 47

Principiile și orientările de bună practică de fabricație pentru medicamente menționate la articolul 46 litera (f) se adoptă printr-o directivă, în conformitate cu procedura stabilită la articolul 121 alineatul (2).

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

Articolul 48

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

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

Articolul 49

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

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

Cu toate acestea, este recunoscută și o durată minimă de studii universitare de trei ani și jumătate, cu condiția ca acest ciclu de studii să fie urmat de o perioadă de formare teoretică și practică cu durată 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:

- fizică aplicată;
- chimie generală și anorganică;

- chimie organică;
- chimie analitică;
- chimie farmaceutică, inclusiv analiza medicamentelor;
- biochimie generală și aplicată (medicală);
- fiziologie;
- microbiologie;
- farmacologie;
- tehnologie farmaceutică;
- toxicologie;
- farmacognozie (studiul compoziției și al efectelor substanțelor active naturale de origine vegetală și animală).

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

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

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

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

Articolul 50

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

(2) Titularul unei diplome, al unui certificat sau al altui titlu de calificare oficială acordate la absolvirea unui ciclu de studii universitare sau a unui ciclu recunoscut ca echivalent de către statul membru în cauză, într-o disciplină științifică care să îi permită să desfășoare activitățile persoanei menționate la articolul 48 în conformitate cu legislația statului în cauză, poate, în cazul în care și-a început studiile respective înainte de 21 mai 1975, să fie

considerat calificat să efectueze în statul respectiv sarcinile persoanei menționate la articolul 48, cu condiția să fi desfășurat în prealabil, înainte de 21 mai 1985, timp de cel puțin doi ani, în una sau mai multe dintre întreprinderile autorizate pentru fabricație, activitățile următoare: supravegherea producției sau și/sau analiza calitativă și cantitativă a substanțelor active, precum și, testele și controalele necesare pentru asigurarea calității medicamentelor, sub directa autoritate a persoanei menționate la articolul 48.

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

Articolul 51

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

- (a) în cazul medicamentelor fabricate în statele membre în cauză, să se asigure că fiecare lot de medicamente a fost fabricat și verificat în conformitate cu legislația în vigoare în statul membru respectiv și în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață;
- (b) în cazul medicamentelor originare din țări terțe, să se asigure că, în cazul importator, fiecare lot de fabricație a făcut obiectul unei analize calitative complete, unei analize cantitative a cel puțin tuturor componentelor activi, precum și oricăror altor teste și verificări necesare pentru asigurarea calității medicamentelor în conformitate cu condițiile autorizației de introducere pe piață.

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

(2) Pentru medicamentele importate dintr-o țară terță, în cazul în care au fost încheiate acorduri corespunzătoare între Comunitate și țara exportatoare prin care să se asigure că producătorul de medicamente aplică standarde de bună practică de fabricație cel puțin echivalente cu cele stabilite de Comunitate și că au fost efectuate în țara exportatoare controalele menționate la alineatul (1) primul paragraf litera (b), persoana calificată poate fi absolvită de responsabilitatea de a efectua aceste controale.

(3) În toate situațiile, în special în cazul în care medicamentele sunt livrate pentru vânzare, persoana calificată trebuie să consemneze într-un registru sau într-un document echivalent prevăzut în acest scop că fiecare lot de fabricație satisfacă dispozițiile prezentului articol; registrul sau documentul echivalent menționat trebuie actualizat pe măsură ce se îndeplinesc noi

operații și trebuie să rămână la dispoziția agenților autorității competente pe perioada specificată de dispozițiile statului membru în cauză, dar, în orice caz, nu mai puțin de cinci ani.

Articolul 52

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

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

Articolul 53

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

TITLUL V

ETICHETARE ȘI PROSPECT

Articolul 54

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

- denumirea medicamentului, urmată de denumirea comună atunci când produsul conține numai o substanță activă și când denumirea sa este o denumire inventată; în cazul în care un medicament este disponibil în mai multe forme farmaceutice și/sau mai multe dozaje, în denumirea medicamentului trebuie să se includă forma farmaceutică și/sau dozajul (pentru sugari, copii sau adulți, după caz);
- 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;
- forma farmaceutică și conținutul produsului exprimat în greutate, volum sau număr de doze ale medicamentului;
- o listă a excipienților cunoscuți ca având o acțiune recunoscută sau un efect recunoscut și incluși în orientările publicate în conformitate cu articolul 65. Cu toate acestea, în cazul în care produsul este un produs injectabil, un preparat topic sau un preparat de uz oftalmologic, trebuie declarați toți excipienții;
- modul și, după caz, calea de administrare;
- o atenționare specială că medicamentul nu trebuie lăsat la îndemâna copiilor;

- o atenționare specială, dacă aceasta este necesară, pentru medicament;
- data expirării, în termeni clari (lună/an);
- precauții speciale de conservare, după caz;
- precauții speciale pentru distrugerea medicamentelor neutilizate sau a reziduurilor derivate din aceste medicamente, după caz;
- numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață a medicamentului;
- numărul autorizației de introducere pe piață a medicamentului;
- numărul lotului de fabricație;
- în cazul medicamentelor care se eliberează fără prescripție, instrucțiuni de utilizare a medicamentelor.

Articolul 55

(1) Pe ambalajele directe, cu excepția celor prevăzute la alineatele (2) și (3), trebuie să fie înscrise informațiile prevăzute la articolele 54 și 62.

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

- denumirea medicamentului, în conformitate cu articolul 54 litera (a);
- numele titularului autorizației de introducere pe piață a produsului;
- data expirării;
- numărul lotului.

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

- denumirea medicamentului și, după caz, dozajul și calea de administrare;
- modul de administrare;
- data expirării;
- numărul lotului;
- conținutul exprimat în greutate, volum sau unități.

Articolul 56

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

Articolul 57

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

- prețului medicamentului;
- condițiilor de compensare de către organismele de asigurări sociale;
- regimul juridic al eliberării către pacient, în conformitate cu titlul VI;
- identificarea și autenticitatea.

Articolul 58

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

Articolul 59

(1) Prospectul este redactat în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului; el include, în ordinea următoare:

- (a) pentru identificarea medicamentului:
- denumirea medicamentului, urmată de denumirea comună, atunci când produsul conține numai o substanță activă și când denumirea sa este o denumire inventată; atunci când un medicament este disponibil în mai multe forme farmaceutice și/sau mai multe dozaje, în denumirea medicamentului trebuie incluse forma farmaceutică și/sau dozajul (de exemplu, pentru sugari, copii sau adulți);
 - menționarea tuturor substanțelor active și a excipienților, exprimate calitativ, și menționarea substanțelor active exprimate cantitativ, utilizând denumirile lor comune, în cazul fiecărei forme de prezentare a medicamentului;
 - forma farmaceutică și conținutul produsului exprimat în greutate, volum sau număr de doze ale medicamentului, pentru fiecare formă de prezentare a produsului;
 - grupa farmacoterapeutică sau tipul de activitate, în termeni ușor de înțeles pentru pacient;
 - numele și adresa titularului autorizației de introducere pe piață a medicamentului, precum și cele ale producătorului;

- (b) indicațiile terapeutice;
- (c) enumerarea informațiilor care sunt necesare înainte de administrarea medicamentului:
- contraindicații;
 - precauții corespunzătoare de utilizare;
 - interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune
(de exemplu alcool, tutun, alimente) care pot afecta acțiunea medicamentului;

- atenționări speciale;

Această listă trebuie:

- să țină seama de situația specifică a anumitor categorii de utilizatori (de exemplu, copii, femei însărcinate sau care alăptează, persoane în vârstă, persoane cu condiții patologice specifice);
- să menționeze, după caz, efectele potențiale asupra capacității de a conduce vehicule sau de a opera utilaje;
- să prevadă acei excipienți a căror cunoaștere este importantă pentru utilizarea eficientă și în siguranță a medicamentului și care sunt incluși în orientările publicate în conformitate cu articolul 65;

- (d) instrucțiunile necesare și uzuale pentru utilizarea corespunzătoare, în special:

- posologia;
- modul și, după caz, calea de administrare;
- frecvența de administrare, specificând, după caz, momentul adecvat la care poate sau trebuie să fie administrat medicamentul

și, după caz, în funcție de natura produsului:

- durata tratamentului, în cazul în care aceasta ar trebui limitată;
- măsurile ce trebuie luate în cazul unei supradoze (de exemplu, simptome, măsuri de urgență);
- măsurile care trebuie luate în cazul în care a fost omisă administrarea uneia sau mai multor doze;
- indicații, după caz, cu privire la riscul de sevraj;

- (e) o descriere a efectelor indezirabile care pot apărea în timpul utilizării normale a medicamentului și, după caz, măsurile care trebuie luate în acest caz; pacientul ar trebui să fie invitat

în mod explicit să comunice medicului sau farmacistului orice efect indezirabil care nu este menționat în prospect;

- (f) o trimitere la data expirării indicată pe etichetă, cu:
- o atenționare împotriva utilizării produsului după această dată;
 - după caz, precauții speciale de conservare;
 - după caz, o atenționare referitoare la anumite semne vizibile de deteriorare;

(g) data ultimei revizuirii a prospectului.

(2) Fără a aduce atingere alineatului (1) litera (b), autoritatea competentă poate decide ca anumite indicații terapeutice să nu fie menționate în prospect, în cazul în care difuzarea acestor informații ar putea avea dezavantaje grave pentru pacient.

Articolul 60

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

Articolul 61

(1) Odată cu depunerea cererii de autorizație de introducere pe piață sunt prezentate autorităților competente pentru autorizarea introducerii pe piață a uneia sau mai multor mostre sau machete ale ambalajului exterior și ale ambalajului direct al medicamentului, împreună cu proiectul de prospect.

(2) Autoritatea competentă refuză autorizația de introducere pe piață în cazul în care etichetarea sau prospectul nu sunt conforme cu dispozițiile prezentului titlu sau în cazul în care nu sunt conforme cu informațiile enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului.

(3) Toate propunerile de modificare a etichetării sau a prospectului reglementate de prezentul titlu și care nu se referă la rezumatul caracteristicilor produsului sunt prezentate autorităților competente pentru autorizarea introducerii pe piață. În cazul în care autoritățile competente nu se opun unei propuneri de modificare în termen de 90 de zile de la prezentarea cererii, solicitantul poate pune în aplicare modificarea.

(4) Faptul că autoritatea competentă nu refuză o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu alineatul (2) sau o modificare a etichetării sau a prospectului în conformitate cu alineatul (3) nu aduce atingere răspunderii juridice generale a producătorului sau, după caz, a titularului autorizației de introducere pe piață.

Articolul 62

Ambalajul exterior și prospectul pot include simboluri sau pictograme având drept scop clarificarea anumitor informații menționate la articolul 54 și la articolul 59 alineatul (1), precum și alte informații compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului care sunt utile pentru educația sanitară a pacientului, cu excluderea oricărui element de natură publicitară.

Articolul 63

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

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

(2) Prospectul trebuie redactat în termeni clari și ușor de înțeles pentru utilizatori și trebuie să fie clar lizibil în limba sau limbile oficiale ale statului membru pe a cărui piață este introdus medicamentul.

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

(3) Autoritățile competente pot excepta etichetele și prospectele anumitor medicamente de la obligația prezentării anumitor informații și de la obligația ca prospectul să fie în limba sau limbile oficiale ale statului membru pe a cărui piață este introdus produsul, în cazul în care medicamentul nu este destinat eliberării directe către pacient pentru autoadministrare.

Articolul 64

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

Articolul 65

În cazul în care este necesar, Comisia publică orientări privind în special:

- formularea unor atenționări speciale pentru anumite categorii de medicamente;
- necesitatea unor informații speciale în cazul medicamentelor eliberate fără prescripție în vederea automedicației;
- lizibilitatea informațiilor de pe etichetă și prospect;

- metodele de identificare și autentificare a medicamentelor;
- lista excipienților care trebuie să figureze pe eticheta medicamentelor și modul în care trebuie indicați acești excipienți.

Aceste orientări se adoptă printr-o directivă, în conformitate cu procedura prevăzută la articolul 121 alineatul (2).

Articolul 66

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

(2) Eticheta de pe ecranul protector trebuie să includă informațiile menționate la articolul 54. De asemenea, eticheta de pe ecranul protector trebuie să explice în detaliu toate codificările utilizate pe flacon și să indice, după caz, pentru un moment și o dată anume, cantitatea de radioactivitate pe doză sau pe flacon și numărul de capsule sau, pentru lichide, numărul de mililitri din recipient.

(3) Eticheta flaconului trebuie să cuprindă următoarele informații:

- denumirea sau codul medicamentului, inclusiv denumirea sau simbolul chimic al radionuclidului;
- numărul de identificare al lotului și data expirării;
- simbolul internațional pentru radioactivitate;
- denumirea producătorului;
- cantitatea de radioactivitate în conformitate cu alineatul (2).

Articolul 67

Autoritatea competentă se asigură că în ambalajul produselor radiofarmaceutice, al generatorilor de radionuclizi, al truselor de radionuclizi sau al precursorilor radionuclidici este introdus un prospect detaliat cu instrucțiuni. Textul acestui prospect trebuie să fie elaborat în conformitate cu dispozițiile articolului 59. De asemenea, prospectul trebuie să includă orice precauții care trebuie să fie luate de către utilizator și pacient în cursul preparării și al administrării medicamentului, precum și precauții speciale pentru distrugerea ambalajelor și a conținutului neutilizat al acestuia.

Articolul 68

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

Articolul 69

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

- denumirea științifică a sușei sau a sușelor, urmată de gradul de diluție, folosind simbolurile farmacopeii utilizate în conformitate cu articolul 1 alineatul (5);
- numele și adresa titularului înregistrării și, după caz, ale producătorului;
- modul de administrare și, după caz, calea de administrare;
- data expirării, în termeni clari (lună, an);
- forma farmaceutică;
- conținutul formei de prezentare pentru vânzare;
- precauții speciale de conservare, după caz;
- o atenționare specială, în cazul în care este necesară pentru medicament;
- numărul lotului de fabricație;
- numărul de înregistrare;
- „medicament homeopat fără indicații terapeutice aprobate”;
- o atenționare care recomandă utilizatorului să consulte un medic în cazul în care simptomele persistă în timpul utilizării medicamentului.

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

- prețul medicamentului;
- condițiile de compensare de către organismele de asigurări sociale.

TITLUL VI

CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR

Articolul 70

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

- medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală;
- medicament care se eliberează fără prescripție medicală.

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

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

- (a) medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală care poate fi reînnoită sau care nu se poate reînnoi;
- (b) medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală specială;
- (c) medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală restrânsă, rezervate pentru utilizarea în anumite domenii specializate.

Articolul 71

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

- este probabil să prezinte un pericol direct sau indirect, chiar în cazul utilizării corecte, atunci când sunt utilizate fără supraveghere medicală sau
- sunt utilizate incorect în mod frecvent și pe scară largă și, în consecință, pot prezenta un pericol direct sau indirect pentru sănătatea oamenilor sau
- conțin substanțe sau preparate ale acestora, a căror activitate și/sau ale căror reacții adverse necesită investigații suplimentare sau
- sunt prescrise în mod normal de un medic pentru a fi administrate parenteral.

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

- medicamentul conține, într-o cantitate care nu este exceptată, o substanță clasificată ca substanță narcotică sau psihotropă în înțelesul convențiilor internaționale în vigoare, cum ar fi convențiile Organizației Națiunilor Unite din 1961 și 1971 sau
- în cazul în care este utilizat incorect, medicamentul poate prezenta un risc considerabil de abuz medicamentos, să conducă la dependență sau să fie utilizat abuziv în scopuri ilegale sau
- medicamentul conține o substanță care, din cauza noutății sau a proprietăților sale, ar putea fi considerată ca aparținând grupului vizat la a doua liniuță, ca măsură de precauție.

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

- datorită caracteristicilor sale farmaceutice sau a noutății sale, ori în interesul sănătății publice, medicamentul este rezervat tratamentelor care pot fi urmate numai într-un mediu spitalicesc;
- medicamentul este utilizat în tratamentul bolilor care trebuie diagnosticate în mediu spitalicesc sau în instituții care dețin echipamente de diagnosticare adecvate, chiar dacă administrarea și continuarea tratamentului pot fi desfășurate în altă parte sau
- medicamentul este destinat pacienților în ambulatoriu, dar utilizarea sa poate produce reacții adverse foarte grave, care necesită o prescripție medicală întocmită în funcție de necesități de către un specialist și o supraveghere specială în cursul tratamentului.

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

- (a) doza unică maximă, doza zilnică maximă, dozajul, forma farmaceutică, anumite tipuri de ambalare și/sau
- (b) alte condiții de utilizare specificate.

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

Articolul 72

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

Articolul 73

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

Articolul 74

Cu ocazia reînnoirii la interval de cinci ani a autorizației de introducere pe piață sau când le sunt aduse la cunoștință informații noi, autoritățile competente examinează și, după caz, modifică clasificarea unui medicament, prin aplicarea criteriilor enumerate la articolul 71.

Articolul 75

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

TITLUL VII

DISTRIBUȚIA ANGRO A MEDICAMENTELOR*Articolul 76*

Fără a aduce atingere articolului 6, statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că pe teritoriul lor sunt distribuite numai medicamente pentru care a fost acordată o autorizație de introducere pe piață în conformitate cu dreptul comunitar.

Articolul 77

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

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

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

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

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

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

(7) În cazul în care un stat membru consideră că o persoană care deține o autorizație acordată de alt stat membru în condițiile alineatului (1) nu îndeplinește sau nu mai îndeplinește condițiile de

autorizare, acesta informează de îndată Comisia și celălalt stat membru implicat. Acesta din urmă ia măsurile necesare și informează Comisia și primul stat membru cu privire la deciziile luate și motivele acestor decizii.

Articolul 78

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

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

Articolul 79

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

- (a) trebuie să dispună de spații, instalații și echipamente adecvate și corespunzătoare, pentru a se asigura conservarea și distribuția corespunzătoare a medicamentelor;
- (b) trebuie să aibă personal, în special o persoană calificată desemnată ca responsabilă, care să îndeplinească condițiile prevăzute de legislația statului membru în cauză;
- (c) trebuie să se angajeze să îndeplinească obligațiile care le revin în conformitate cu articolul 80.

Articolul 80

Titularii autorizației de distribuție trebuie să îndeplinească următoarele cerințe minime:

- (a) trebuie să permită accesul în orice moment la spațiile, instalațiile și echipamentele prevăzute la articolul 79 litera (a) persoanelor responsabile cu inspectarea acestora;
- (b) trebuie să își procure medicamente numai de la persoane care dețin, la rândul lor, autorizația de distribuție sau care sunt exceptate de la obținerea acestei autorizații în conformitate cu articolul 77 alineatul (3);
- (c) trebuie să furnizeze medicamente numai persoanelor care dețin, la rândul lor, autorizație de distribuție sau care sunt autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populație în statul membru în cauză;

- (d) trebuie să aibă un plan de urgență care să asigure o punere în aplicare eficientă a oricărei retrageri de pe piață ordonate de autoritățile competente sau desfășurate în colaborare cu producătorul sau titularul autorizației de introducere pe piață pentru medicamentul în cauză;
- (e) trebuie să țină o evidență sub forma facturilor de vânzare/cumpărare sau în format electronic, ori în orice altă formă, înregistrând pentru orice tranzacție de intrare sau ieșire a medicamentelor cel puțin următoarele informații:
- data;
 - denumirea medicamentului;
 - cantitatea primită sau furnizată;
 - numele și adresa furnizorului sau a destinatarului, după caz;
- (f) trebuie să păstreze evidența prevăzută la litera (e) la dispoziția autorităților competente, în scopul inspecțiilor, pe o perioadă de cinci ani;
- (g) trebuie să respecte principiile și orientările privind bunele practici de distribuție a medicamentelor, astfel cum sunt prevăzute la articolul 84.

Articolul 81

În ceea ce privește furnizarea de medicamente către farmaciști și persoane autorizate sau care au dreptul să elibereze medicamente către populație, statele membre nu impun titularului unei autorizații de distribuție care a fost acordată de alt stat membru nici o obligație, în special obligații de serviciu public, mai restrictive decât cele pe care le impun persoanelor pe care le-au autorizat chiar ele să desfășoare activități echivalente.

Obligațiile respective ar trebui, în plus, să fie justificate, în conformitate cu tratatul, de motive de protecție a sănătății publice și să fie proporționale cu obiectivul acestei protecții.

Articolul 82

Pentru toate furnizările de medicamente către o persoană autorizată sau abilitată să elibereze medicamente către populație în statul membru în cauză, distribuitorul angro autorizat trebuie să anexeze un document care să indice:

- data;
- denumirea și forma farmaceutică ale medicamentului;
- cantitatea furnizată;
- numele și adresa furnizorului și ale expeditorului.

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

Articolul 83

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

- substanțe narcotice sau psihotrope;
- medicamente pe bază de sânge;
- medicamente imunologice;
- produse radiofarmaceutice.

Articolul 84

Comisia publică orientări privind bunele practici de distribuție. În acest scop, Comisia consultă Comitetul pentru medicamente brevetate și Comitetul farmaceutic instituit prin Decizia 75/320/CEE a Consiliului ⁽¹⁾.

Articolul 85

Dispozițiile prezentului titlu se aplică medicamentelor homeopate, cu excepția celor menționate la articolul 14 alineatul (1).

TITLUL VIII

PUBLICITATEA

Articolul 86

(1) În sensul prezentului titlu, „publicitatea pentru medicamente” include orice formă de informare la domiciliu, prin contact direct, activități de prospectare sau de stimulare destinate să promoveze prescrierea, eliberarea, vânzarea sau consumul de medicamente; publicitatea pentru medicamente include în special:

- publicitatea pentru medicamente destinată publicului larg;
- publicitatea pentru medicamente destinată persoanelor calificate să le prescrie sau să le elibereze;
- vizite ale reprezentanților de vânzare medicali la persoanele calificate să prescrie medicamente;
- distribuirea de mostre;

⁽¹⁾ JO L 187, 9.6.1975, p. 23.

- acordarea de stimulente pentru prescrierea sau eliberarea de medicamente prin acordarea, oferirea sau promiterea unor avantaje sau bonificații, în bani sau în natură, cu excepția cazului în care acestea au o valoare simbolică;
- sponsorizarea reuniunilor promoționale la care iau parte persoane calificate să prescrie sau să elibereze medicamente;
- sponsorizarea manifestărilor științifice la care participă persoane calificate să prescrie sau să elibereze medicamente, în special decontarea cheltuielilor de călătorie și de cazare ocazionate de acestea.

(2) Dispozițiile prezentului titlu nu reglementează următoarele:

- etichetarea și prospectele însoțitoare, care fac obiectul dispozițiilor titlului V;
- corespondența, eventual însoțită de materiale de natură nepublicitară, necesară pentru a răspunde la o întrebare specifică privind un anumit medicament;
- anunțurile cu caracter informativ și materialele documentare cu privire la, de exemplu, schimbări ale ambalajului, atenționări privind reacțiile adverse în cadrul precauțiilor generale de administrare a medicamentelor, cataloage comerciale și liste de prețuri, cu condiția să nu includă afirmații publicitare cu privire la medicament;
- afirmațiile referitoare la sănătatea umană sau la boli, cu condiția să nu se facă trimitere, nici măcar indirectă, la medicamente.

Articolul 87

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

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

(3) Publicitatea pentru un medicament trebuie:

- să încurajeze utilizarea rațională a medicamentului, prin prezentarea obiectivă a acestuia și fără a-i exagera calitățile terapeutice;
- să nu inducă în eroare.

Articolul 88

(1) Statele membre interzic publicitatea destinată publicului larg pentru medicamentele care:

- se eliberează numai pe bază de prescripție medicală, în conformitate cu titlul VI;

- conțin substanțe psihotrope sau narcotice, în sensul stabilit în cadrul convențiilor Organizației Națiunilor Unite din 1961 și 1971;

- nu pot face obiectul publicității destinate publicului larg în conformitate cu alineatul (2) al doilea paragraf.

(2) Este permisă publicitatea destinată publicului larg numai pentru acele medicamente care, prin compoziție și scop, sunt destinate și concepute pentru a fi utilizate fără intervenția unui medic în scopul diagnosticării sau pentru prescrierea ori monitorizarea tratamentului, cu sfatul farmacistului, în cazul în care este necesar.

Statele membre interzic menționarea în publicitatea destinată publicului larg a indicațiilor terapeutice precum:

- tuberculoză;
- bolile transmisibile sexual;
- alte boli infecțioase grave;
- cancer și alte boli tumorale;
- insomnie cronică;
- diabet și alte boli metabolice.

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

(4) Interdicția prevăzută la alineatul (1) nu se aplică campaniilor de vaccinare desfășurate de industrie și aprobate de autoritățile competente din statele membre.

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

(6) Statele membre interzic distribuția directă, în scopuri publicitare, a medicamentelor către populație, de către industrie; statele membre pot autoriza, cu toate acestea, această distribuție în cazuri speciale, pentru alte scopuri.

Articolul 89

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

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

(b) să includă cel puțin următoarele informații:

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

- informațiile necesare pentru utilizarea corectă a medicamentului;
- o invitație explicită și lizibilă de a citi cu atenție instrucțiunile din prospect sau de pe ambalajul exterior, după caz.

(2) Statele membre pot decide că publicitatea pentru un medicament destinată publicului larg poate, fără să aducă atingere alineatului (1), să includă numai denumirea medicamentului, în cazul în care este vorba de o reclamă prescurtată, cu scopul de a reaminti publicului medicamentul respectiv.

Articolul 90

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

- (a) să dea impresia că o consultație medicală sau o intervenție chirurgicală nu sunt necesare, în special prin oferirea unor sugestii de diagnostic sau de tratament prin corespondență;
- (b) să sugereze că efectele administrării medicamentului sunt garantate, nu sunt însoțite de reacții adverse sau sunt mai bune ori echivalente cu cele ale altui tratament sau medicament;
- (c) să sugereze că starea de sănătate a utilizatorului poate fi îmbunătățită prin administrarea medicamentului;
- (d) să sugereze că starea de sănătate a utilizatorului ar putea fi afectată în cazul în care nu se administrează medicamentul; această interdicție nu se aplică campaniilor de vaccinare menționate la articolul 88 alineatul (4);
- (e) să fie destinat în exclusivitate sau în principal copiilor;
- (f) să facă referire la o recomandare a oamenilor de știință, a profesioniștilor din domeniul sănătății sau a unor persoane care nu intră în categoriile anterioare dar care, datorită celebrității lor, ar putea încuraja consumul de medicamente;
- (g) să sugereze că medicamentul este un produs alimentar, un produs cosmetic sau un alt bun de larg consum;
- (h) să sugereze că siguranța sau eficacitatea medicamentului se datorează faptului că este natural;
- (i) ar putea, printr-o descriere sau o reprezentare detaliată a unei anamneze, să conducă la un autodiagnostic eronat;
- (j) să facă afirmații privind vindecarea, în termeni necorespunzători, alarmanți sau înșelători;
- (k) să utilizeze, într-un mod inadecvat, alarmant sau înșelător, reprezentări vizuale care prezintă modificările organismului uman provocate de boli sau leziuni, sau acțiunea unui medicament asupra organismului uman sau unor părți ale acestuia;

- (l) să menționeze că s-a acordat o autorizație de introducere pe piață a medicamentului respectiv.

Articolul 91

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

- informații esențiale compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului;
- clasificarea medicamentului din punctul de vedere al modului de eliberare.

Statele membre pot, de asemenea, să impună ca această formă de publicitate să includă prețul de vânzare sau prețul orientativ al diferitelor forme de prezentare, precum și condițiile de compensare de către organismele de asigurări sociale.

(2) Statele membre pot decide ca publicitatea pentru un medicament destinată persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze astfel de produse poate, fără să aducă atingere alineatului (1), să includă numai denumirea medicamentului, în cazul în care este vorba de o reclamă prescurtată, cu scopul de a reaminti medicamentul respectiv.

Articolul 92

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

(2) Toate informațiile cuprinse în documentația menționată la alineatul (1) trebuie să fie exacte, actualizate, verificabile și suficient de complete pentru a permite destinatarului să își formeze propria părere cu privire la calitatea terapeutică a medicamentului în cauză.

(3) Citatele, precum și tabelele și alte materiale ilustrative preluate din publicații medicale sau din alte lucrări științifice, în scopul de a fi utilizate în documentația menționată la alineatul (1), trebuie să fie reproduse cu fidelitate și cu indicarea exactă a sursei.

Articolul 93

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

(2) În cursul fiecărei vizite, reprezentanții de vânzări medicali trebuie să furnizeze persoanelor vizitate sau să le pună la dispoziție rezumatele caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament pe care îl prezintă, împreună cu, în cazul în care legislația statului membru o permite, informații privind prețul și condițiile de compensare menționate la articolul 91 alineatul (1).

(3) Reprezentanții de vânzări medicali prezintă serviciului științific menționat la articolul 98 alineatul (1) orice informații cu privire la utilizarea medicamentelor pe care le promovează, cu referire în special la orice reacții adverse raportate acestora de persoanele pe care le vizitează.

Articolul 94

(1) În cazul în care medicamentele sunt promovate unor persoane calificate să le prescrie sau să le elibereze, persoanelor în cauză nu li se pot furniza, oferi sau promite cadouri, avantaje pecuniare sau beneficii în natură, cu excepția cazului în care acestea au o valoare simbolică și sunt relevante pentru practica medicală sau farmaceutică.

(2) Cheltuielile cu protocolul la prezentările promoționale trebuie să se mențină la un nivel rezonabil și să fie subordonate scopului principal al întâlnirii și nu trebuie să fie destinate altor persoane decât profesioniștilor din domeniul sănătății.

(3) Persoanele calificate să prescrie sau să elibereze medicamente nu trebuie să solicite sau să accepte nici un stimulent interzis în temeiul alineatului (1) sau contrar alineatului (2).

(4) Măsurile în vigoare sau practicile comerciale din statele membre referitoare la prețuri, adaosuri și reduceri nu sunt afectate de alineatele (1), (2) și (3).

Articolul 95

Dispozițiile articolului 94 alineatul (1) nu împiedică decontarea, direct sau indirect, a cheltuielilor de protocol cu ocazia unor evenimente cu scopuri pur profesionale și științifice; aceste cheltuieli trebuie să se mențină întotdeauna la un nivel rezonabil și subordonate obiectivului științific principal al întâlnirii; ele nu trebuie să se extindă la alte persoane decât profesioniștii din domeniul sănătății.

Articolul 96

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

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

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

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

(d) fiecare mostră să corespundă celei mai mici forme de prezentare de pe piață;

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

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

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

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

Articolul 97

(1) Statele membre se asigură că există metode adecvate și eficiente de monitorizare a publicității pentru medicamente. Aceste metode, care se pot stabili pe baza unui sistem de control prealabil, trebuie să includă în orice caz dispoziții legale care să prevadă că persoanele sau organizațiile care, în conformitate cu dreptul intern, au un interes legitim în interzicerea oricărei forme de publicitate care nu este conformă cu prezentul titlu, pot intenta acțiuni în justiție împotriva acestor forme de publicitate sau le pot aduce la cunoștința unei autorități administrative competente să decidă cu privire la astfel de sesizări sau să inițieze proceduri legale corespunzătoare.

(2) În conformitate cu dispozițiile legale menționate la alineatul (1), statele membre conferă instanțelor judecătorești sau autorităților administrative competențe care să le permită, în cazurile în care consideră că aceste măsuri sunt necesare, ținând seama de toate interesele implicate, în special interesul public:

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

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

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

(3) Statele membre prevăd luarea măsurilor menționate la alineatul (2) în cadrul unei proceduri accelerate, cu efect provizoriu sau definitiv.

Rămâne la latitudinea fiecărui stat membru să decidă pe care dintre cele două opțiuni stabilite în primul paragraf să o aleagă.

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

- să solicite publicarea integrală sau parțială a deciziei respective într-o formă pe care o consideră adecvată;
- să ceară în plus publicarea unei declarații de rectificare.

(5) Dispozițiile alineatelor (1)-(4) nu exclud controlul voluntar al publicității pentru medicamente realizat de organismele de autoreglementare și recurgerea la aceste organisme, în cazul în care este posibilă inițierea unor proceduri în fața acestor organisme pe lângă procedurile judiciare sau administrative menționate la alineatul (1).

Articolul 98

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

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață:

- păstrează la dispoziția autorităților sau a organismelor responsabile de monitorizarea publicității pentru medicamente sau le transmite acestora câte o mostră din toate formele de publicitate care provin de la întreprinderea sa, împreună cu o declarație care să indice persoanele cărora le sunt destinate, metoda de difuzare și data primei difuzări;
- se asigură că publicitatea pentru medicamente realizată de către întreprinderea sa este conformă cu cerințele prezentului titlu;
- verifică dacă reprezentanții de vânzări medicali angajați de întreprinderea sa au fost pregătiți adecvat și dacă își îndeplinesc obligațiile care le sunt impuse de dispozițiile articolului 93 alineatele (2) și (3);
- furnizează autorităților sau organismelor responsabile de monitorizarea publicității pentru medicamente toate informațiile și asistența de care au nevoie pentru buna desfășurare a sarcinilor lor;
- se asigură de respectarea imediată și integrală a deciziilor luate de autoritățile sau organismele responsabile de monitorizarea publicității pentru medicamente.

Articolul 99

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

Articolul 100

Publicitatea pentru medicamentele homeopate menționate la articolul 13 alineatul (2) și la articolul 14 alineatul (1) face obiectul dispozițiilor prezentului titlu, cu excepția articolului 87 alineatul (1).

Cu toate acestea, numai informațiile prevăzute la articolul 69 alineatul (1) pot fi utilizate în publicitatea pentru aceste medicamente.

De asemenea, fiecare stat membru poate interzice pe teritoriul său orice formă de publicitate pentru medicamentele homeopate menționate la articolul 13 alineatul (2) și la articolul 14 alineatul (1).

TITLUL IX

FARMACOVIGILENȚĂ

Articolul 101

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

Statele membre pot impune cerințe specifice medicilor și altor profesioniști din sectorul sănătății cu privire la raportarea reacțiilor adverse grave sau neprevăzute suspectate, în special în cazul în care această raportare este o condiție a autorizației de introducere pe piață.

Articolul 102

Pentru a asigura adoptarea unor decizii de reglementare corespunzătoare privind medicamentele autorizate în cadrul Comunității, având în vedere informațiile obținute cu privire la reacțiile adverse la medicamente în condiții normale de utilizare, statele membre instituie un sistem de farmacovigilență. Acest sistem este utilizat pentru colectarea informațiilor utile în supravegherea medicamentelor, cu trimitere specială la reacțiile adverse la oameni, precum și pentru evaluarea acestor informații în mod științific.

Aceste informații sunt comparate cu datele privind consumul de medicamente.

Acest sistem ia în considerare, de asemenea, orice informații disponibile privind utilizarea improprie și abuzivă de medicamente care pot avea impact asupra evaluării beneficiilor și riscurilor acestora.

Articolul 103

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

Această persoană calificată este responsabilă de următoarele:

- (a) instituirea și menținerea unui sistem care să asigure că informațiile privind toate reacțiile adverse suspectate care sunt raportate personalului întreprinderii și reprezentanților medicali sunt colectate și comparate, pentru a fi accesibile în cel puțin un loc de pe teritoriul Comunității;
- (b) pregătirea, pentru autoritățile competente, a rapoartelor menționate la articolul 104, într-o formă care poate fi stabilită de aceste autorități, în conformitate cu orientările menționate la articolul 106 alineatul (1);
- (c) asigurarea că orice cerere din partea autorităților competente pentru furnizarea de informații suplimentare necesare pentru evaluarea beneficiilor și a riscurilor pe care le prezintă un medicament este satisfăcută integral și cu promptitudine, inclusiv furnizarea de informații privind volumul de vânzări sau de prescrieri ale medicamentului în cauză;
- (d) furnizarea, către autoritățile competente, a oricăror altor informații relevante pentru evaluarea beneficiilor și a riscurilor pe care le prezintă un medicament, inclusiv informații corespunzătoare privind studiile de siguranță postautorizare.

Articolul 104

(1) Titularul autorizației de introducere pe piață este obligat să țină o evidență detaliată a tuturor reacțiilor adverse suspectate care apar în Comunitate sau într-o țară terță.

(2) Titularul autorizației de introducere pe piață este obligat să înregistreze și să raporteze de îndată autorității competente din statul membru pe al cărui teritoriu a avut loc incidentul toate reacțiile adverse grave suspectate care îi sunt aduse la cunoștință de un profesionist din sectorul sănătății în orice caz în cel mult 15 zile calendaristice de la primirea informațiilor.

(3) Titularul autorizației de introducere pe piață este obligat să înregistreze și să raporteze de îndată autorității competente din statul membru pe al cărui teritoriu a avut loc incidentul toate celelalte reacții adverse grave suspectate care îndeplinesc criteriile de notificare, în conformitate cu orientările menționate la articolul 106 alineatul (1), reacții adverse despre care este de presupus să aibă cunoștință, în orice caz în cel mult 15 zile calendaristice de la primirea informațiilor.

(4) Titularul autorizației de introducere pe piață se asigură că toate reacțiile adverse grave și neprevăzute suspectate care apar pe teritoriul unei țări terțe și îi sunt aduse la cunoștință de un profesionist din sectorul sănătății sunt raportate cu promptitudine, în conformitate cu orientările menționate la articolul 106 alineatul (1), astfel încât să fie la dispoziția agenției și a autorităților competente din statele membre în care este autorizat produsul, în orice caz în cel mult 15 zile calendaristice de la primirea informațiilor.

(5) În cazul medicamentelor care intră în domeniul de aplicare al Directivei 87/22/CEE sau care au beneficiat de procedurile de recunoaștere reciprocă prevăzute la articolele 17 și 18 sau la articolul 28 alineatul (4) din prezenta directivă sau în cazul medicamentelor care au făcut obiectul procedurilor prevăzute la articolele 32, 33 și 34 din prezenta directivă, titularul autorizației de introducere pe piață se asigură, de asemenea, că toate reacțiile adverse grave suspectate care apar în Comunitate sunt raportate într-o formă și la intervale care urmează să fie convenite cu statul membru de referință sau cu o autoritate competentă care acționează drept stat membru de referință, astfel încât să fie accesibile statului membru de referință.

(6) Cu excepția cazului în care au fost prevăzute alte cerințe drept condiții pentru acordarea autorizației sau ulterior, astfel cum se indică în orientările menționate la articolul 106 alineatul (1), înregistrările tuturor reacțiilor adverse sunt prezentate autorităților competente sub forma unui raport periodic de siguranță actualizat, fie imediat, la cerere, fie periodic, după cum urmează: din șase în șase luni pentru primii doi ani de la autorizare, anual pentru următorii doi ani și la data primei reînnoiri a autorizației. După aceea, raportul periodic de siguranță actualizat se prezintă la interval de cinci ani, împreună cu cererea de reînnoire a autorizației. Rapoartele periodice de siguranță actualizate includ o evaluare științifică a beneficiilor și riscurilor pe care le prezintă medicamentele.

(7) În urma acordării unei autorizații de introducere pe piață, titularul autorizației de introducere pe piață poate solicita modificarea termenelor prevăzute de prezentul articol, în conformitate cu procedura stabilită prin Regulamentul (CE) nr. 541/95 al Comisiei ⁽¹⁾.

Articolul 105

(1) Agenția, în colaborare cu statele membre și Comisia, instituie o rețea de prelucrare a datelor pentru a facilita schimbul de informații de farmacovigilență privind medicamentele comercializate în Comunitate, cu scopul de a permite tuturor autorităților competente să aibă acces la informații în același timp.

(2) Prin utilizarea rețelei prevăzute la alineatul (1), statele membre trebuie să se asigure că rapoartele privind reacțiile adverse grave suspectate care au avut loc pe teritoriul lor sunt puse de îndată la dispoziția agenției și a celorlalte state membre, și, în orice caz, în termen de 15 zile calendaristice de la notificarea lor.

(3) Statele membre trebuie să se asigure că rapoartele privind reacțiile adverse grave suspectate care au avut loc pe teritoriul lor sunt puse de îndată la dispoziția titularului autorizației de introducere pe piață și, în orice caz, în termen de 15 zile calendaristice de la notificarea lor.

⁽¹⁾ JO L 55, 11.3.1995, p. 7, regulament astfel cum a fost modificat prin Regulamentul (CE) nr. 1146/98 (JO L 159, 3.6.1998, p. 31).

Articolul 106

(1) Pentru a facilita schimbul de informații cu privire la farmacovigilență în cadrul Comunității, Comisia, în consultare cu agenția, statele membre și părțile interesate, redactează orientări privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor privind reacțiile adverse, inclusiv cerințele tehnice pentru schimbul electronic de informații de farmacovigilență în conformitate cu formatele convenite la nivel internațional și publică un document de referință privind terminologia medicală convenită la nivel internațional.

Aceste orientări sunt publicate în volumul 9 din Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană și iau în considerare eforturile internaționale de armonizare desfășurate în domeniul farmacovigilenței.

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

Articolul 107

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

(2) În caz de urgență, statul membru în cauză poate suspenda autorizația de introducere pe piață a unui medicament, cu condiția să se informeze agenția, Comisia și celelalte state membre, cel mai târziu în următoarea zi lucrătoare.

Articolul 108

Orice modificări care pot fi necesare pentru a actualiza dispozițiile articolelor 101-107 pentru a ține seama de progresul științific și tehnic se adoptă în conformitate cu procedura menționată la articolul 121 alineatul (2).

TITLUL X

DISPOZIȚII SPECIALE PRIVIND MEDICAMENTELE PE BAZĂ DE SÂNGE UMAN ȘI PLASMĂ UMANĂ*Articolul 109*

(1) În privința utilizării sângelui uman sau a plasmei umane ca materie primă pentru fabricarea medicamentelor, statele membre iau măsurile necesare pentru a preveni transmiterea bolilor infecțioase. În măsura în care acest lucru este reglementat de modificările menționate la articolul 121 alineatul (1), precum și de

aplicarea monografiilor Farmacopeii europene privind sângele și plasma, aceste măsuri le includ pe cele recomandate de Consiliul European și de Organizația Mondială a Sănătății, în special cu privire la selectarea și testarea donatorilor de sânge și plasmă.

(2) Statele membre iau măsurile necesare pentru a se asigura că donatorii de sânge uman și plasmă umană, precum și centrele de donare, sunt întotdeauna clar identificabile.

(3) Importatorii de sânge uman sau plasmă umană din țări terțe trebuie, de asemenea, să ofere toate garanțiile de siguranță menționate la alineatele (1) și (2).

Articolul 110

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

TITLUL XI

SUPRAVEGHERE ȘI SANCTIUNI*Articolul 111*

(1) Autoritatea competentă din statul membru în cauză se asigură, prin intermediul unor inspecții repetate, că sunt respectate cerințele legale care reglementează medicamentele.

Aceste inspecții se efectuează de către agenți ai autorității competente care sunt împuterniciți:

- (a) să inspecteze unitățile de producție sau comerciale și orice laboratoare însărcinate de titularul autorizației de fabricație să desfășoare verificări, în conformitate cu articolul 20;
- (b) să preleveze probe;
- (c) să examineze orice documente care au legătură cu obiectul inspecției, sub rezerva dispozițiilor în vigoare în statele membre la data de 21 mai 1975, care introduc restricții asupra acestor competențe în ceea ce privește descrierea metodei de preparare.

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

(3) După fiecare dintre inspecțiile menționate la alineatul (1), agenții care reprezintă autoritatea competentă raportează dacă producătorul respectă principiile și orientările de bune practici de

fabricație prevăzute la articolul 47. Conținutul acestor rapoarte este comunicat producătorului care trebuie să facă obiectul inspecției.

Articolul 112

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că titularul autorizației de introducere pe piață a unui medicament și, după caz, titularul autorizației de fabricație furnizează dovada controalelor efectuate asupra medicamentului și/sau ingredientelor, precum și dovada controalelor efectuate în stadii intermediare ale procesului de fabricație, în conformitate cu metodele prevăzute la articolul 8 alineatul (3) litera (h).

Articolul 113

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

Articolul 114

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

- de vaccinuri vii;
- de medicamente imunologice utilizate în imunizarea primară a copiilor mici sau a altor grupe de risc;
- de medicamente imunologice utilizate în programele de imunizare care țin de sănătatea publică;
- de medicamente imunologice noi sau medicamente imunologice fabricate utilizând tipuri noi sau modificate de tehnologie sau tehnologii noi pentru un anumit producător, în timpul unei perioade de tranziție specificate în mod normal în autorizația de introducere pe piață,

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

(2) În cazul în care, în interesul sănătății publice, legile unui stat membru prevăd astfel, autoritățile competente pot cere titularului autorizației de introducere pe piață a medicamentelor pe bază de sânge uman sau plasmă umană să prezinte mostre din fiecare lot de fabricație de produs în vrac și/sau medicament pentru a fi testate de către un laborator de stat sau un laborator desemnat în

acest sens înainte de a fi puse în liberă circulație, cu excepția cazului în care autoritățile competente dintr-un alt stat membru au examinat anterior lotul în cauză și au declarat că este în conformitate cu specificațiile aprobate. Statele membre se asigură că orice astfel de examinare se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea mostrelor.

Articolul 115

Statele membre iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că procesele de fabricație și purificare utilizate la prepararea medicamentelor pe bază de sânge uman sau plasmă umană sunt validate corespunzător, permit asigurarea continuă a conformității loturilor și garantează, în măsura în care stadiul tehnologic o permite, absența unei contaminări virale specifice. În acest scop, producătorii notifică autoritățile competente cu privire la metoda utilizată pentru a reduce sau a elimina virusurile patogene susceptibile să fie transmise de medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană. Autoritatea competentă poate prezenta mostre din lotul de fabricație de medicament în vrac și/sau medicament pentru a fi testate de către un laborator de stat sau un laborator desemnat în acest scop, fie în timpul examinării cererii, în conformitate cu articolul 19, fie după acordarea unei autorizații de introducere pe piață.

Articolul 116

Autoritățile competente din statele membre suspendă sau revocă o autorizație de introducere pe piață a unui medicament în cazul în care medicamentul se dovedește a fi nociv în condiții normale de utilizare, în cazul în care nu are eficacitate terapeutică sau în cazul în care compoziția calitativă sau cantitativă nu este conformă cu cea declarată. Se consideră că un medicament nu are eficacitate terapeutică atunci când se constată că nu pot fi obținute rezultate terapeutice cu medicamentul în cauză.

De asemenea, o autorizație este suspendată sau revocată în cazul în care detaliile care sprijină cererea prevăzută la articolul 8, articolul 10 alineatul (1) și articolul 11 sunt incorecte sau nu au fost modificate în conformitate cu articolul 23 sau în cazul în care nu au fost efectuate controalele menționate la articolul 112.

Articolul 117

(1) Fără a aduce atingere măsurilor prevăzute la articolul 116, statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că este interzisă eliberarea medicamentului și că acesta este retras de pe piață în cazul în care:

- (a) medicamentul se dovedește a fi nociv în condiții normale de utilizare sau
- (b) nu are eficacitate terapeutică sau
- (c) compoziția sa calitativă și cantitativă nu este conformă cu cea declarată sau

(d) nu s-au efectuat controalele privind medicamentul și/sau ingredientele și controalele în stadiile intermediare ale procesului de producție, sau în cazul în care nu a fost îndeplinită orice altă cerință sau obligație referitoare la acordarea autorizației de fabricație.

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

Articolul 118

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

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

Articolul 119

Dispozițiile prezentului titlu se aplică medicamentelor homeopate, sub rezerva dispozițiilor articolului 14 alineatul (3).

TITLUL XII

COMITETUL PERMANENT

Articolul 120

Orice modificări care sunt necesare în scopul adaptării anexei I pentru a ține seama de progresul științific și tehnic se adoptă în conformitate cu procedura menționată la articolul 121 alineatul (2).

Articolul 121

(1) Comisia este sprijinită de un Comitet permanent pentru medicamente de uz uman pentru adaptarea la progresul tehnic a directivelor privind eliminarea barierei tehnice din calea schimburilor comerciale în sectorul medicamentelor (în continuare denumit „Comitetul permanent”).

(2) Atunci când se face trimitere la prezentul alineat, se aplică articolele 5 și 7 din Decizia 1999/468/CE, având în vedere dispozițiile articolului 8 din această decizie.

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

(3) Comitetul permanent își stabilește regulamentul de procedură.

TITLUL XIII

DISPOZIȚII GENERALE

Articolul 122

Statele membre iau toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că autoritățile competente în cauză își comunică reciproc informațiile corespunzătoare pentru a garanta că cerințele pentru autorizațiile de fabricație sau autorizațiile de introducere pe piață sunt îndeplinite.

În urma unei cereri motivate, statele membre comunică de îndată autorităților competente dintr-un alt stat membru rapoartele menționate la articolul 111 alineatul (3). În cazul în care, după analiza rapoartelor, statul membru care primește rapoartele consideră că nu poate accepta concluziile la care au ajuns autoritățile competente din statul membru în care s-a întocmit raportul, acesta informează autoritățile competente în cauză cu privire la motivele sale și poate solicita informații suplimentare. Statele membre în cauză depun toate eforturile necesare pentru a ajunge la un acord. În cazul în care este necesar, în cazul unor diferențe serioase de opinie, Comisia este informată de unul dintre statele membre în cauză.

Articolul 123

(1) Fiecare stat membru ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că deciziile de autorizare a introducerii pe piață, de refuzare sau revocare a unei autorizații de introducere pe piață, de anulare a unei decizii de refuzare sau revocare a unei autorizații de introducere pe piață, de interzicere a eliberării sau de retragere a unui produs de pe piață, împreună cu motivele pe care se întemeiază aceste decizii, sunt aduse de îndată la cunoștința agenției.

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

(3) Statele membre se asigură că informațiile corespunzătoare privind acțiunile care sunt întreprinse în conformitate cu alineatele (1) și (2) și care pot afecta protecția sănătății publice în țări terțe sunt aduse de îndată la cunoștința Organizației Mondiale a Sănătății, iar o copie a acestor informații este transmisă agenției.

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

Articolul 124

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

Articolul 125

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

O astfel de decizie este notificată părții în cauză, împreună cu informații privind căile de atac disponibile acesteia în conformitate cu legile în vigoare și termenul în care are dreptul să formuleze aceste căi de atac.

Autorizațiile de introducere pe piață și deciziile de revocare a acestor autorizații sunt publicate de fiecare stat membru în publicația oficială corespunzătoare.

Articolul 126

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

Deciziile de suspendare a fabricării sau a importului de medicamente provenind din țări terțe, de interzicere a eliberării sau de retragere de pe piață a unui medicament pot fi luate numai în temeiul motivelor stabilite la articolele 117 și 118.

Articolul 127

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

(a) au în vedere dispozițiile administrative în vigoare ale Organizației Mondiale a Sănătății;

(b) pentru medicamentele destinate exportului care sunt deja autorizate pe teritoriul lor, furnizează rezumatul caracteristicilor produsului, astfel cum este aprobat în conformitate cu articolul 21.

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

TITLUL XIV

DISPOZIȚII FINALE*Articolul 128*

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

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

Articolul 129

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

Articolul 130

Prezenta directivă se adresează statelor membre.

Adoptată la Bruxelles, 6 noiembrie 2001.

Pentru Parlamentul European

Președintele

N. FONTAINE

Pentru Consiliu

Președintele

D. REYNERS

ANEXA I

**STANDARDE ȘI PROTOCOALE ANALITICE, FARMACOTOXICOLOGICE ȘI CLINICE PENTRU
TESTAREA MEDICAMENTELOR**

INTRODUCERE

Datele și documentele care însoțesc o cerere de autorizație de introducere pe piață în conformitate cu articolul 8 și articolul 10 alineatul (1) se prezintă în patru părți, în conformitate cu cerințele stabilite în prezenta anexă și având în vedere orientările publicate de Comisie în *Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană*, volumul II: *Instrucțiuni pentru solicitanții de autorizații de introducere pe piață a medicamentelor de uz uman în statele membre ale Comunității Europene*.

La întocmirea dosarului pentru cererea de acordare a autorizației de introducere pe piață, solicitanții țin seama de orientările comunitare referitoare la calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor, publicate de Comisie în *Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană*, volumul III și completările la acesta: *Orientări privind calitatea, siguranța și eficacitatea medicamentelor de uz uman*.

Toate informațiile care sunt relevante pentru evaluarea medicamentului în cauză se includ în cerere, fie că sunt favorabile sau nu produsului. În special, se prezintă toate datele relevante cu privire la orice test sau studiu farmacotoxicologic sau clinic incomplet sau abandonat referitor la medicament. De asemenea, se prezintă autorităților competente orice modificare a datelor din dosar, orice informație nouă care nu este cuprinsă în cererea inițială și toate rapoartele de farmacovigilență, în vederea monitorizării evaluării raportului risc/beneficii după acordarea autorizației de introducere pe piață.

Principalele secțiuni ale prezentei anexe prezintă condițiile pentru toate categoriile de medicamente; la acestea se adaugă secțiuni care prevăd condiții speciale suplimentare pentru produsele radiofarmaceutice și pentru medicamentele biologice, cum ar fi medicamentele imunologice pe bază de sânge sau plasmă umană. Condițiile speciale suplimentare pentru medicamentele biologice sunt valabile, de asemenea, și pentru medicamentele obținute prin procedeele menționate în partea A și în partea B prima liniuță din anexa la Regulamentul (CEE) nr. 2309/93.

Statele membre asigură, de asemenea, efectuarea tuturor testărilor 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 și în alte scopuri științifice (¹).

PARTEA I

REZUMATUL DOSARULUI**A. Date administrative**

Medicamentul care constituie obiectul cererii este identificat după denumirea acestuia și denumirea substanței (substanțelor) active, împreună cu forma farmaceutică, modul de administrare, concentrația și prezentarea finală, inclusiv ambalajul.

Se indică numele și adresa solicitantului, împreună cu numele și adresele producătorilor și ale sediilor implicate în diferitele etape de fabricație [inclusiv cele ale fabricantului produsului finit și ale fabricantului (fabricanților) substanței (substanțelor) active] și, după caz, numele și adresa importatorului.

Solicitantul specifică numărul de volume ale documentației prezentate în sprijinul cererii și indică, după caz, numărul și tipul de mostre prezentate.

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

B. Rezumatul caracteristicilor produsului

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

(¹) JO L 358, 18.12.1986, p. 1.

De asemenea, solicitantul prezintă mostre sau machete de ambalaje, etichete și prospecte pentru medicamentul în cauză.

C. Rapoartele experților

În conformitate cu articolul 12 alineatul (2), trebuie să se furnizeze rapoartele ale experților privind documentația chimică, farmaceutică și biologică, documentația farmacotoxicologică și, respectiv, documentația clinică.

Raportul expertului trebuie să conțină o evaluare critică a calității medicamentului și a studiilor efectuate pe animale și oameni și să prezinte toate datele relevante pentru evaluare. Raportul trebuie să fie redactat într-un mod care să permită cititorului o bună înțelegere a proprietăților, a calității, a specificațiilor și a metodelor de control propuse, a siguranței, a eficacității, a avantajelor și a dezavantajelor medicamentului.

Toate datele importante se prezintă pe scurt într-un apendice la raportul expertului, care va include, ori de câte ori este posibil, tabele sau grafice. Raportul expertului și rezumatele fac trimiteri precise la informațiile cuprinse în documentația principală.

Fiecare raport este redactat de către o persoană având calificarea și experiența necesare. Specialistul semnează și datează raportul și anexează la acesta o scurtă descriere a studiilor, a formării și a experienței sale profesionale. Trebuie indicată, de asemenea, relația profesională a expertului cu solicitantul.

PARTEA 2

TESTAREA CHIMICĂ, FARMACEUTICĂ ȘI BIOLOGICĂ A MEDICAMENTELOR

Toate metodele de testare corespund stadiului de progres științific din momentul respectiv și sunt metode validate; se prezintă rezultatele studiilor de validare.

Descrierea metodei (metodelor) de testare trebuie să fie detaliată și suficient de precisă astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora în cadrul testelor de control efectuate la solicitarea autorității competente; se descriu suficient de detaliat toate aparatele sau echipamentele speciale care pot fi utilizate și, anexându-se, după caz, și o schemă a acestora. Se adaugă formulele reactivilor de laborator, în cazul în care este necesar, pentru fiecare metodă de fabricație. Pentru metodele de testare incluse în *Farmacopeea europeană* sau în farmacopeea unui stat membru, descrierea menționată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

A. Datele calitative și cantitative ale componentelor

Datele și documentele care trebuie să însoțească cererile de autorizație de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (c), trebuie să conțină următoarele:

1. Date calitative

1. 1. Prin „datele calitative” ale tuturor componentelor medicamentului se înțelege denumirea sau descrierea următoarelor:

- substanța (substanțele) activă (active);
- componentul (componentii) excipienților, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranți, conservanți, adjuvanți, stabilizatori, agenți de îngroșare, emulsifianți, substanțe corectoare de gust și aromatizante etc.;
- componentii învelișului exterior al medicamentelor - capsule, capsule de gelatină, capsule rectale etc., destinate ingerării sau administrării pacientului pe altă cale.

La aceste date se adaugă orice alte date relevante referitoare la recipient și, după caz, la modul de închidere, împreună cu datele privind dispozitivele cu ajutorul cărora se va utiliza sau se va administra medicamentul și care se va livra împreună cu acesta.

1. 2. În cazul unei truse de produse radiofarmaceutice, care urmează să fie marcat radioactiv după furnizarea de către producător, substanța activă este considerată ca fiind parte a formulării prevăzută să poarte sau să fixeze radionuclidul. Se prezintă date cu privire la originea radionuclidului. De asemenea, se precizează orice component esențial pentru marcarea radioactivă.

Într-un generator, se consideră substanțe active atât radionuclidul părinte, cât și radionuclidul de filiație.

2. Prin „terminologia uzuală” care trebuie utilizată la descrierea componentelor medicamentelor, trebuie să se înțeleagă, fără a aduce atingere aplicării celorlalte dispoziții ale articolului 8 alineatul (3) litera (c):
 - pentru substanțele care apar în *Farmacopeea europeană* sau, în caz contrar, în farmacopeea națională a unuia din statele membre, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;
 - pentru alte substanțe, denumirea internațională nebrețată recomandată de Organizația Mondială a Sănătății, la care se poate adăuga altă denumire nebrețată sau, în lipsa acestora, denumirea științifică exactă; substanțele care nu au o denumire internațională nebrețată sau o denumire științifică exactă se descriu prin prezentarea modului de preparare a acestora și a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;
 - pentru coloranți, identificarea prin codul „E” stabilit pentru aceștia în Directiva 78/25/CEE a Consiliului din 12 decembrie 1977 privind apropierea legislațiilor statelor membre în domeniul materiilor colorante care pot fi adăugate în produsele medicamentoase ⁽¹⁾.

3. *Date cantitative*

- 3.1. Pentru a furniza „datele cantitative” ale substanțelor active din medicamente, 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 unitate dozată, fie pe unitate de masă sau volum.

Unitățile de activitate biologică se utilizează pentru substanțele care nu pot fi definite chimic. În cazul în care există o unitate internațională de activitate biologică, definită de Organizația Mondială a Sănătății, se utilizează această unitate. În cazul în care nu a fost definită nicio unitate internațională, unitățile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să furnizeze informații precise privind activitatea substanței.

Ori de câte ori este posibil, se indică activitatea biologică pe unități de masă.

La informațiile menționate se adaugă:

- pentru preparatele injectabile, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă din fiecare recipient unitar, luând în considerare volumul utilizabil al produsului, după reconstituire, unde este cazul;
 - pentru medicamentele care urmează să fie administrate sub formă de picături, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă conținută în numărul de picături ce corespund la 1 ml sau 1 g de preparat;
 - pentru siropuri, emulsii, preparate granulate și alte forme farmaceutice care trebuie administrate în cantități măsurate, masa sau unitățile de activitate biologică pentru fiecare substanță activă pe cantitatea măsurată.
- 3.2. Substanțele active prezente sub formă de compuși sau derivați sunt indicate cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora și, în cazul în care este necesar sau relevant, cu ajutorul masei entității sau a entităților active ale moleculei.
 - 3.3. Pentru medicamentele care 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 a entităților active din moleculă. Compoziția cantitativă a tuturor medicamentelor autorizate ulterior în statele membre se va declara în același mod pentru aceeași substanță activă.
 - 3.4. Pentru alergeni, datele cantitative se exprimă în unități de activitate biologică, cu excepția alergenilor definiți, la care concentrația se poate exprima prin masă/unitatea de volum.
 - 3.5. Cerința de a exprima conținutul substanțelor active în prin masa entităților active, astfel cum se precizează la punctul 3.3 de mai sus, poate să nu fie aplicată în cazul produselor radiofarmaceutice. Pentru radionuclizi, radioactivitatea se exprimă în becquereli la o anumită dată și, în cazul în care este necesar, la o anumită oră, cu referire la fusul orar. Se indică, de asemenea, tipul de radiație.

4. *Dezvoltarea farmaceutică*

- 4.1. Se recomandă prezentarea unei explicații cu privire la alegerea compoziției, a componentelor și a recipientului, precum și cu privire la funcția excipienților din produsul finit. Explicația respectivă trebuie susținută cu date științifice referitoare la dezvoltarea farmaceutică. Ar trebui să se declare și să se justifice supradozarea în timpul fabricației.

⁽¹⁾ JO L 11, 14.1.1978, p. 18, directivă astfel cum a fost modificată ultima dată prin Actul de aderare din 1985.

- 4.2. În cazul produselor radiofarmaceutice, această explicație ar trebui să includă date referitoare la puritatea chimică/radiochimică și la relația acesteia cu biodistribuția.

B. Descrierea metodei de fabricație

1. 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 redactează astfel încât să prezinte o imagine corespunzătoare cu privire la natura operațiilor utilizate.

În acest sens, descrierea cuprinde cel puțin următoarele:

- menționarea diferitelor etape de fabricație, astfel încât să se poată aprecia dacă procesele utilizate la fabricarea formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o modificare adversă a componentilor;
 - în cazul fabricației continue, toate datele referitoare la măsurile de precauție care trebuie luate pentru asigurarea omogenității produsului finit;
 - rețeta de fabricare concretă, cu datele cantitative ale tuturor substanțelor utilizate, cantitățile de excipienți fiind indicate, cu toate acestea, prin valori aproximative, în măsura în care sunt necesare pentru forma farmaceutică respectivă; se menționează orice substanță care ar putea să dispară în timpul fabricației; se indică și se justifică orice supradozare;
 - precizarea etapelor de fabricație în care se prelevă probe pentru controalele interfazice, în cazul în care alte date din documentația care susține cererea indică necesitatea efectuării acestor teste pentru controlul calității produsului finit;
 - studiile experimentale de validare a procesului de fabricație, în cazul în care nu se utilizează o metodă standard de fabricație sau în cazul în care metoda de fabricație este are implicații critice pentru produs;
 - în cazul medicamentelor sterile, datele cu privire la procesele de sterilizare și/sau procedeele aseptice utilizate.
2. În cazul truselor de produse radiofarmaceutice, descrierea metodei de fabricație include, de asemenea, date cu privire la fabricarea trusei și la prelucrarea finală recomandată pentru fabricarea medicamentului radioactiv.

Pentru radionuclizi se prezintă reacțiile nucleare implicate.

C. Controlul materiilor prime

1. În sensul prezentei secțiuni, prin „materii prime” se înțeleg toți componenții unui medicament și, după caz, ai recipientului acestuia, menționat anterior la secțiunea A punctul 1

În cazul:

- unei substanțe active, care nu este descrisă în *Farmacopeea europeană* sau în farmacopeea unui stat membru sau
- al unei substanțe active descrise în *Farmacopeea europeană* sau în farmacopeea unui stat membru, atunci când se prepară printr-o metodă care poate lăsa impurități care nu sunt menționate în monografia din farmacopeile menționate anterior și pentru care monografia este improprie pentru un control adecvat al calității,

care se obține de către o persoană diferită de solicitant, acesta din urmă poate dispune ca producătorul substanței active să prezinte direct autorităților competente descrierea detaliată a metodei de fabricație, a controlului calității în timpul fabricației și a validării procedurii. În acest caz, producătorul trebuie să pună, cu toate acestea, la dispoziția solicitantului toate datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-și asuma responsabilitatea pentru medicamentul în cauză. Producătorul trebuie să confirme, în scris, solicitantului că va asigura conformitatea constantă a seriilor de fabricație și că nu va modifica procesul de fabricație sau specificațiile tehnice fără informarea solicitantului. Documentele și datele care susțin cererea pentru aceste modificări se prezintă autorităților competente.

Datele și documentele care însoțesc cererea de autorizație de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) literele (h) și (i) și cu articolul 10 alineatul (1), conțin rezultatele testelor, inclusiv analiza seriilor în special pentru substanțele active, privind controlul calității tuturor componentilor utilizați. Prezentarea acestora se efectuează în conformitate cu dispozițiile prezentate în continuare.

1.1. Materiile prime prezentate în farmacopei

Monografiile *Farmacopeii europene* se aplică tuturor substanțelor care sunt prezentate în aceasta.

În privința altor substanțe, fiecare stat membru poate solicita consultarea propriei farmacopei naționale pentru produsele fabricate pe teritoriul său.

Compoziții care îndeplinesc cerințele *Farmacopeii europene* sau ale farmacopeii unuia dintre statele membre se pot considera ca fiind în conformitate cu dispozițiile articolului 8 alineatul (3) litera (h). În acest caz, descrierea metodelor de analiză se poate înlocui cu o trimitere detaliată la farmacopeea în cauză.

Cu toate acestea, în cazul în care o materie primă din *Farmacopeea europeană* sau din farmacopeea unui stat membru a fost preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurități care nu sunt controlate în monografia farmacopeii, trebuie declarate impuritățile respective și limitele maxime admise ale acestora și trebuie descrisă o metodă corespunzătoare de testare.

Coloranții trebuie, în toate cazurile, să îndeplinească cerințele Directivei 78/25/CEE.

Testele de rutină efectuate pentru fiecare lot de materii prime trebuie să fie conforme cu cele declarate în cererea de autorizație de introducere pe piață. În cazul în care se utilizează alte teste decât cele menționate în farmacopee, trebuie furnizate dovezile îndeplinirii condițiilor de calitate din farmacopee de către materiile prime respective.

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 specificații mai adecvate de la titularul autorizației de introducere pe piață.

Autoritățile competente informează autoritățile responsabile de farmacopeea în cauză. Titularul autorizației de introducere pe piață furnizează autorităților date privind aspectele care au fost considerate ca fiind nesatisfăcătoare și specificațiile suplimentare aplicate.

În cazurile în care o materie primă nu este descrisă nici în *Farmacopeea europeană*, nici în farmacopeea unui stat membru, se poate accepta și conformitatea cu o monografie din farmacopeea unei țări terțe; în aceste cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei, la care adaugă, în cazul în care este necesar, validarea metodelor de testare conținute în monografie și, după caz, o traducere.

1.2. Materiile prime care nu sunt prezentate într-o farmacopee

Compoziții care nu sunt prezentați în nici o farmacopee se descriu sub forma unei monografii care trebuie să conțină următoarele rubrici:

- (a) denumirea substanței, în conformitate cu cerințele secțiunii A punctul 2, la care se adaugă orice alte sinonime comerciale sau științifice;
- (b) definiția substanței, astfel cum este stabilită în *Farmacopeea europeană*, care se însoțește de orice documente explicative necesare, în special, după caz, cele referitoare la structura moleculară; la aceasta trebuie să se adauge o descriere corespunzătoare a metodei de sinteză. În cazul în care substanțele pot fi descrise numai prin metoda de fabricație, se recomandă ca descrierea să fie suficient de detaliată pentru a caracteriza o substanță cu compoziție și efecte constante;
- (c) metodele de identificare, care se pot descrie sub forma procedurilor tehnice complete utilizate pentru producerea substanței și sub forma metodelor de testare care trebuie efectuate periodic;
- (d) testele pentru determinarea purității, care se descriu în relație cu totalitatea impurităților previzibile, în special cele care pot avea un efect dăunător și, în cazul în care este necesar, cele care, având în vedere combinația de substanțe la care se referă cererea, ar putea să influențeze negativ stabilitatea medicamentului sau să denatureze rezultatele analizelor;
- (e) în ceea ce privește substanțele complexe de origine vegetală sau animală/umană, trebuie să se facă o distincție între cazurile în care efectele farmacologice multiple necesită controlul chimic, fizic sau biologic al componentilor principali și cazurile în care substanțele conțin una sau mai multe grupe de principii cu activitate similară, caz în care poate fi acceptată o metodă generală de analiză;
- (f) în cazul în care se utilizează materii prime de origine animală/umană, trebuie să se descrie măsurile necesare pentru a asigura necontaminarea acestora cu agenți patogeni potențiali;
- (g) pentru radionuclizi, se prezintă natura radionuclidului, identitatea izotopului, impuritățile posibile, substanța de antrenare, utilizarea și activitatea specifică;
- (h) toate precauțiile care ar putea să fie necesare în timpul depozitării materiei prime și, după caz, durata maximă de depozitare înaintea repetării testului.

1.3. Caracteristicile fizico-chimice care pot influența biodisponibilitatea

În cazul în care biodisponibilitatea medicamentului depinde de acestea, se furnizează următoarele informații referitoare la substanțele active, fie că sunt sau nu cuprinse în farmacopei, ca parte a descrierii generale a substanțelor active:

- forma cristalină și coeficienții de solubilitate;
- dimensiunea particulelor, după caz, după pulverizare;
- starea de solvatare;
- coeficientul de repartiție ulei/apă ⁽¹⁾.

Primele trei linii nu se aplică substanțelor utilizate numai în soluție.

2. În cazul medicamentelor biologice, cum ar fi medicamentele imunologice și medicamentele derivate pe bază de sânge sau plasmă umană, se aplică dispozițiile prezentului alineat.

În sensul prezentului alineat, prin materii prime se înțelege orice substanță utilizată la fabricarea medicamentului; acestea includ componenții medicamentului și, după caz, ai recipientului acestuia, astfel cum sunt menționate la alineatul A punctul 1 anterior, precum și materiile sursă, cum ar fi microorganismele, țesuturile de origine vegetală sau animală, celulele sau fluidele (inclusiv sângele) de origine umană sau animală și construcțiile celulare obținute prin biotehnologie. Se face o descriere a originii și a istoricului materiilor prime și se documentează.

Descrierea materiei prime include strategia de fabricație, metodele de purificare/inactivare cu validarea acestora și metodele de control interfazic prevăzute pentru asigurarea calității, a siguranței și a conformității constante a seriilor de produse finite.

2.1. Atunci când se utilizează bănci de celule, trebuie să se ateste menținerea caracteristicilor celulare neschimbate la nivelul de trecere utilizat pentru fabricație și dincolo de acesta.

2.2. 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 sursă se analizează pentru determinarea agenților externi.

În cazul în care prezența unor agenți externi, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul corespondent este utilizat numai cu condiția ca prelucrarea ulterioară să asigure eliminarea și/sau inactivarea acestora și acest lucru trebuie validat.

2.3. Ori de câte ori este posibil, fabricarea vaccinurilor se realizează pe baza unui sistem de serii de însămânțare și bănci de celule stabilite; pentru seruri, se utilizează fonduri bine definite de materii prime.

Pentru vaccinurile bacteriene și virale, trebuie să se demonstreze caracteristicile agentului infecțios pe materialul de însămânțare. De asemenea, pentru vaccinurile vii, trebuie să se demonstreze stabilitatea caracteristicilor de atenuare a microorganismului pe materialul de însămânțare; în cazul în care această dovadă nu este suficientă, caracteristicile de atenuare a microorganismului trebuie să fie demonstrate și în stadiul de producție.

2.4. Pentru alergeni, trebuie să se facă o descriere cât se poate de detaliată a specificațiilor tehnice și a metodelor de control pentru materialele sursă. Descrierea cuprinde date referitoare la colectare, pretratate și conservare.

2.5. Pentru medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, trebuie să se descrie și să se documenteze originea, criteriile și metodele pentru colectarea, transportul și conservarea materialului sursă.

Trebuie să se utilizeze fonduri bine definite de materiale sursă.

3. Pentru produsele radiofarmaceutice, materiile prime includ materialele țintă ale iradierii.

D. Măsuri speciale privind prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme la animale

Solicitantul trebuie să demonstreze că medicamentul este fabricat în conformitate cu Notele explicative privind orientările privind minimalizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme la animale prin intermediul medicamentelor și actualizările acestora, publicate de către Comisie în volumul 3 al publicației sale *Normele de reglementare a medicamentelor în Comunitatea Europeană*.

⁽¹⁾ Autoritățile competente pot solicita, de asemenea, valorile pK și pH, în cazul în care acestea consideră că aceste informații sunt esențiale.

E. Teste de control efectuate în etape intermediare ale procesului de fabricație

1. Datele și documentele care însoțesc o cerere de autorizație de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) literele (h) și (i) și cu articolul 10 alineatul (1) din prezenta directivă, cuprind date cu privire la testele de control ale produsului care se pot efectua într-o etapă intermediară a procesului de fabricație, în vederea asigurării conformității constante a caracteristicilor tehnice și a procesului de producție.

Aceste teste sunt esențiale pentru verificarea conformității medicamentului cu formula atunci când, în mod excepțional, un solicitant propune o metodă de analiză pentru testarea produsului finit care nu include determinarea tuturor substanțelor active (sau a tuturor componentelor excipienților care trebuie să îndeplinească aceleași condiții ca substanțele active).

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

2. Pentru medicamentele biologice, cum ar fi medicamentele imunologice și medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, procedurile și criteriile de acceptabilitate publicate sub formă de recomandări ale Organizației Mondiale a Sănătății (*Condiții pentru substanțele biologice*) se utilizează ca orientări pentru toate formele de control ale etapelor de producție care nu sunt specificate în *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu în aceasta, în farmacopeea națională a unui stat membru.

Pentru vaccinurile inactivate sau detoxificate, se verifică eficacitatea inactivării sau a detoxificării în cursul fiecărui ciclu de producție, cu excepția cazului în care controlul depinde de un test pentru care numărul de animale disponibile este limitat. În acest caz, testarea se efectuează până la stabilirea conformității constante a producției și a corelației cu controalele interfazice corespunzătoare și, ulterior, se compensează prin aceste controale interfazice corespunzătoare.

3. Pentru alergenii modificați sau adsorbiți, produsele se caracterizează calitativ și cantitativ într-o etapă intermediară, cât mai spre sfârșitul procesului de fabricație.

F. Testele de control pentru produsul finit

1. Pentru controlul produsului finit, o serie dintr-un medicament cuprinde toate unitățile unei forme farmaceutice care s-au obținut din aceeași cantitate inițială de material și au suferit aceeași serie de operații de fabricație și/sau sterilizare sau, în cazul unui proces de producție continuu, toate unitățile obținute într-un interval de timp dat.

În cererea de autorizație de introducere pe piață se enumeră testele care se efectuează, în mod obișnuit, pe fiecare serie de produse finite. Se precizează frecvența testelor care nu se efectuează în mod obișnuit. Trebuie să se indice valorile limită pentru livrare.

Datele și documentele care însoțesc cererea de autorizație de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) literele (h) și (i) și cu articolul 10 alineatul (1) din prezenta directivă, cuprind date referitoare la testele de control efectuate pe produsul finit la livrare. Acestea se prezintă în conformitate cu următoarele cerințe.

Dispozițiile monografiilor pentru forme farmaceutice, imunoseruri, vaccinuri și preparate radiofarmaceutice din *Farmacopeea europeană* sau, în caz contrar, din farmacopeea unui stat membru, se aplică tuturor produselor definite în acestea. Pentru toate controalele asupra medicamentelor biologice, cum ar fi medicamentele imunologice și medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană care nu sunt specificate în *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu în aceasta, în farmacopeea unui stat membru, se utilizează ca orientări procedurile și criteriile de acceptare publicate sub formă de recomandări ale Organizației Mondiale a Sănătății (*Condiții pentru substanțele biologice*).

În cazul în care se utilizează alte metode de testare și alte valori limită decât cele menționate în monografiile din *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu în aceasta, din farmacopeea unui stat membru, trebuie să se facă dovada că produsul finit ar putea, dacă ar fi testat în conformitate cu aceste monografii, să îndeplinească condițiile de calitate din farmacopeea respectivă, pentru forma farmaceutică în cauză.

1.1. Caracteristicile generale ale produsului finit

Printre testările produsului finit se includ obligatoriu câteva teste pentru controlul caracteristicilor generale ale unui produs. Aceste teste se referă, după caz, la verificarea maselor medii și a abaterilor maxime, la teste mecanice, fizice și microbiologice, la determinarea caracteristicilor organoleptice, a caracteristicilor fizice, cum ar fi densitatea, pH, indicele de refracție etc. Pentru fiecare dintre aceste caracteristici și pentru fiecare caz special, solicitantul trebuie să specifice standardele și limitele de toleranță.

În cazul în care nu sunt prezentate în *Farmacopeea europeană* sau în farmacopeea unui stat membru, se descriu în detaliu condițiile de testare, după caz, precum și echipamentele/aparatura utilizate și standardele de testare; același lucru este valabil pentru cazul în care nu este posibilă aplicarea metodelor prevăzute de aceste farmacopei.

De asemenea, formele farmaceutice solide care trebuie să fie administrate oral fac obiectul unor studii *in vitro* pentru determinarea vitezei de eliberare și de dizolvare a substanței sau a substanțelor active; aceste studii se efectuează, de asemenea, în situațiile în care administrarea se realizează pe altă cale, dacă autoritățile competente ale statului membru în cauză consideră necesar acest lucru.

1.2. Identificarea și analiza cantitativă a substanței (substanțelor) active

Identificarea și analiza cantitativă a substanței (substanțelor) active se vor efectua fie pe un eșantion reprezentativ mediu din seria de fabricație, fie pe un număr de unități dozate standard analizate individual.

Cu excepția cazului în care există o justificare corespunzătoare, abaterea maximă admisibilă pentru conținutul de substanță activă din produsul finit nu poate depăși $\pm 5\%$ la momentul fabricației.

Pe baza testelor de stabilitate, producătorul trebuie să propună și să justifice valorile limită ale toleranței maxime admisibile pentru conținutul de substanță activă din produsul finit până la expirarea termenului de valabilitate propus.

În anumite cazuri excepționale de amestecuri deosebit de complexe, în care analiza cantitativă a substanțelor active care sunt foarte numeroase sau prezente în cantități foarte mici ar necesita investigații complicate și dificil de efectuat pe fiecare serie de fabricație, se poate omite analiza cantitativă a uneia sau a mai multor substanțe active, cu condiția ca aceste analize cantitative să se efectueze în etape intermediare ale procesului de producție. Această derogare nu se poate extinde la caracterizarea substanțelor în cauză. La acest procedeu simplificat se adaugă o metodă de determinare cantitativă, care să permită autorității competente să verifice, după introducerea pe piață a medicamentului, dacă acesta este conform cu specificația sa.

O determinare cantitativă a activității biologice *in vivo* sau *in vitro* este obligatorie atunci când metodele fizico-chimice nu pot furniza informații suficiente privind calitatea produsului. Această determinare include, pe cât posibil, materiale de referință și analize statistice care să permită calcularea limitelor de siguranță. În cazul în care aceste teste nu se pot efectua pe produsul finit, ele se vor efectua într-o etapă intermediară, cât mai spre sfârșitul procesului de fabricație.

În cazul în care datele prezentate în secțiunea B indică o supradozare semnificativă a unei substanțe active în fabricarea medicamentului, descrierea testelor de control pentru produsul finit include, după caz, analiza chimică și, în cazul în care este necesar, studiul toxico-farmacologic pentru determinarea modificărilor suferite de substanță și, eventual, caracterizarea și/sau analiza cantitativă a produselor de degradare.

1.3. Identificarea și analiza cantitativă a componentelor excipienților

În măsura în care este necesar, excipientul (excipienții) fac obiectul, cel puțin, al unor teste de identificare.

Metoda de testare propusă pentru identificarea coloranților trebuie să permită o verificare cu privire la existența acestor substanțe în lista anexată la Directiva 78/25/CEE.

Pentru agenții de conservare este obligatoriu un test de determinare a limitei superioare și a limitei inferioare și pentru orice alt excipient care ar putea afecta negativ funcțiile organice este obligatoriu un test de determinare a limitei superioare; În cazul în care există posibilitatea ca excipientul să afecteze biodisponibilitatea unei substanțe active, este obligatoriu un test de determinare a limitei superioare și a limitei inferioare, cu excepția cazului în care biodisponibilitatea unei substanțe active este garantată prin alte teste corespunzătoare.

1.4. Teste de siguranță

1. În afară de testele farmacotoxicologice prezentate cu cererea de autorizație de introducere pe piață, la datele analitice se adaugă date cu privire la testele de siguranță, cum ar fi cele de sterilitate, de determinare a endotoxinelor bacteriene, de pirogenitate și de toleranță locală pe animale, ori de câte ori trebuie să se efectueze aceste teste în mod obișnuit pentru verificarea calității produsului.
2. Pentru toate controalele medicamentelor biologice, cum ar fi medicamentele imunologice și medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, care nu sunt specificate în *Farmacopeea europeană* sau, dacă nu în aceasta, în farmacopeea națională a unui stat membru, se utilizează ca orientări procedurile și criteriile de acceptabilitate publicate sub formă de recomandări ale Organizației Mondiale a Sănătății (*Condiții pentru substanțele biologice*).

3. Pentru produsele radiofarmaceutice, se descriu puritatea radionuclidică, puritatea radiochimică și activitatea specifică. Pentru conținutul de radioactivitate, abaterea de la valorile declarate pe etichetă nu trebuie să depășească $\pm 10\%$.

Pentru generatori, sunt necesare date privind testele de determinare a radionuclizilor părinte și de filiație. Pentru eluați de generatori, se furnizează testele de determinare a radionuclizilor părinte și a altor componenți ai sistemului generator.

Pentru truse, specificațiile produsului finit includ testarea performanței produselor după marcarea radioactivă. Se includ controalele corespunzătoare ale purității radiochimice și radionuclidice ale compusului marcat radioactiv. Se identifică și se analizează cantitativ orice material esențial pentru marcarea radioactivă.

G. Teste de stabilitate

1. Date și documentele care însoțesc cererea de autorizație de introducere pe piață se furnizează în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) literele (g) și (h), în conformitate cu următoarele condiții.

Se prezintă o descriere a cercetărilor prin care s-au stabilit termenul de valabilitate, condițiile de conservare recomandate și specificațiile la expirarea termenului de valabilitate propuse de către solicitant.

În cazul în care un produs finit poate genera produse de degradare, solicitantul trebuie să declare care sunt acestea și să indice metodele de caracterizare și de testare.

Concluziile trebuie să cuprindă rezultatele analizelor, care trebuie să justifice termenul de valabilitate propus în condițiile de conservare recomandate și specificațiile pentru produsul finit la expirarea termenului de valabilitate în condițiile de conservare recomandate respective.

Trebuie să se precizeze cantitatea maximă admisibilă de produse de degradare la expirarea termenului de valabilitate.

Se furnizează un studiu cu privire la interacțiunea între produs și recipient ori de câte ori se consideră că există riscul acestei interacțiuni, în special, în cazul în care este vorba de preparate injectabile sau aerosoli de uz intern.

2. În cazul în care pentru medicamentele biologice, cum ar fi medicamentele imunologice și medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, nu se pot efectua teste de stabilitate pe produsele finite, se poate accepta efectuarea testelor pentru determinarea stabilității într-o etapă intermediară de producție cât mai spre sfârșitul procesului de fabricație. De asemenea, ar trebuie să se efectueze o evaluare a stabilității produsului finit prin alte testări suplimentare.
3. Pentru produsele radiofarmaceutice, trebuie să se furnizeze informații cu privire la stabilitatea generatorilor de radionuclizi, a truselor de radionuclizi și a produselor marcate radioactiv. Stabilitatea în timpul utilizării produselor radiofarmaceutice ambalate în flacoane cu doze multiple trebuie să fie documentată.

PARTEA 3

TESTE TOXICOLOGICE ȘI FARMACOLOGICE

I. Introducere

1. Datele și documentele care însoțesc cererea de autorizație de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (i) și cu articolul 10 alineatul (1), se furnizează în conformitate cu următoarele condiții.

Statele membre se asigură că testele de siguranță se efectuează în conformitate cu dispozițiile referitoare la bunele practici de laborator stabilite prin Directivele 87/18/CEE ⁽¹⁾ și 88/320/CEE ⁽²⁾ ale Consiliului.

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; acestea ar trebuie evaluate în relație cu starea patologică în cauză;

⁽¹⁾ JO L 15, 17.1.1987, p. 29.

⁽²⁾ JO L 145, 11.6.1988, p. 35, directivă astfel cum a fost modificată prin Directiva 90/18/CEE a Comisiei (JO L 11, 13.1.1990, p. 37).

- (b) proprietățile farmacologice ale produsului, atât în relație calitativă, cât și cantitativă, cu utilizarea propusă la oameni. Toate rezultatele trebuie să fie fiabile 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.

De asemenea, este necesar să se ofere personalului clinic informații cu privire la potențialul terapeutic al produsului.

2. În cazul în care un medicament este prevăzut pentru uz local, trebuie să se studieze absorbția sistemică a acestuia, ținându-se seama de întrebuițarea potențială a produsului pe pielea cu leziuni și de absorbția prin alte suprafețe relevante. Numai în cazul în care se demonstrează că absorbția sistemică în aceste condiții este nesemnificativă, se pot omite testele toxicitate sistemică prin administrare repetată, testele de toxicitate fetală și studiile referitoare la funcția de reproducere.

În cazul în care se demonstrează, cu toate acestea, prin experimentarea terapeutică, existența absorbției sistemice, trebuie să se efectueze teste de toxicitate pe animale, inclusiv teste de toxicitate fetală, dacă este necesar.

În toate cazurile, testele de toleranță locală după aplicarea repetată trebuie să se efectueze cu deosebită atenție și să includă examinări histologice; trebuie să se studieze posibilitatea de sensibilizare și orice potențial cancerigen în cazurile menționate în capitolul II secțiunea E din prezenta parte.

3. Pentru medicamentele biologice, cum ar fi medicamentele imunologice și medicamentele pe bază de sânge uman sau plasmă umană, ar putea să fie necesară adaptarea dispozițiilor prezentei părți pentru produsele individuale; în consecință, solicitantul trebuie să prezinte justificările necesare pentru programul de testare efectuat.

La stabilirea programului de testare, trebuie să fie luate în considerare următoarele aspecte:

- toate testele care necesită administrarea repetată a produsului trebuie să fie astfel concepute pentru a ține seama de posibilitatea formării de anticorpi și a efectelor interferenței acestora;
- trebuie să se aibă în vedere examinarea funcției de reproducere, a toxicității embrionare/fetale și perinatale, a potențialului mutagen și a potențialului cancerigen. În cazul în care sunt incriminate alți componenți decât substanța (substanțele) activă (active), validarea eliminării acestora poate înlocui studiul.

4. Pentru produsele radiofarmaceutice, se consideră că toxicitatea poate fi asociată cu doza de radiație. În diagnostic, aceasta este o consecință a întrebuițării produselor radiofarmaceutice; în terapie, aceasta este proprietatea dorită. În consecință, la evaluarea siguranței și a eficacității produselor radiofarmaceutice trebuie să se țină seama de cerințele pentru medicamente și de aspecte privind dozimetria radiațiilor. Expunerea organelor/țesuturilor la radiații trebuie să fie documentată. Estimările dozelor de radiații absorbite se vor calcula pe baza unui sistem recunoscut la nivel internațional pentru o anumită cale de administrare, care se specifică.
5. Trebuie să fie studiate proprietățile toxicologice și farmacocinetice ale unui excipient utilizat pentru prima dată în domeniul produselor farmaceutice.
6. În cazul în care există posibilitatea unei degradări considerabile în timpul conservării medicamentului, trebuie să se țină seama de toxicologia produselor de degradare.

II. EFECTUAREA TESTELOR

A. Toxicitatea

1. Toxicitatea în cazul administrării unei doze unice

Un test de toxicitate acută este un studiu calitativ și cantitativ al reacțiilor toxice care pot apărea în urma administrării unei doze unice a substanței sau a substanțelor active conținute în medicament, în proporțiile și starea fizico-chimică în care sunt prezente în produsul finit efectiv.

Testul de toxicitate acută trebuie efectuat pe două sau mai multe specii de mamifere aparținând aceleiași sușe cunoscute, cu excepția cazului în care se poate justifica efectuarea testului pe o singură specie. Se utilizează, în mod normal, cel puțin două căi diferite de administrare, una fiind identică sau similară cu cea propusă pentru întrebuițarea la oameni și cealaltă asigurând expunerea sistemică la substanță.

Studiul respectiv trebuie să cuprindă semnele observate, inclusiv reacțiile locale. Cercetătorul stabilește termenul de observare a animalelor de laborator, astfel încât să fie posibilă observarea deteriorării sau a vindecării țesuturilor sau a organelor, de obicei de 14 zile, dar nu mai scurt de 7 zile, și fără expunerea animalelor la suferințe îndelungate. Se recomandă să se facă autopsia animalelor decedate în perioada de observare, precum

și a animalelor care supraviețuiesc până la expirarea perioadei de observare. Ar trebui să se aibă în vedere examinări histopatologice ale oricărui organ care prezintă modificări macroscopice la autopsie. Trebuie să se procedeze în așa fel încât să se obțină cât mai multe informații de la animalele utilizate în studiu.

Testele de toxicitate prin administrarea unei doze unice ar trebui efectuate astfel încât să se pună în evidență semnele de toxicitate acută și să se permită evaluarea cât mai corectă a cauzelor decesului. La speciile corespunzătoare, trebuie să se realizeze o evaluare cantitativă a dozei letale aproximative și să se obțină informații cu privire la relația doză-efect, dar nu se cere un nivel foarte înalt de precizie.

Studiile menționate pot oferi indicații referitoare la efectele potențiale ale supradozării acute la om și pot fi utile pentru conceperea studiilor de toxicitate care necesită administrarea repetată de doze speciilor de animale corespunzătoare.

În cazul combinațiilor de substanțe active, studiul trebuie să se efectueze într-un mod care să permită verificarea existenței unei creșteri a toxicității sau a apariției unor efecte toxice noi.

2. Toxicitatea prin administrare repetată (toxicitatea subacută sau cronică)

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

În general, se preferă efectuarea 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 de uz clinic. Scopul acestuia este determinarea experimentală a marjei de dozaj netoxice pentru produsul respectiv și durează, de obicei, între trei și șase luni.

În ceea ce privește medicamentele care urmează să fie administrate oamenilor într-o doză unică, se efectuează un singur test care durează între două și patru săptămâni.

În cazul în care, având în vedere perioada de utilizare propusă pentru oameni, cercetătorul consideră, cu toate acestea, că este necesară efectuarea unor experiențe pe termen mai lung sau mai scurt decât cel indicat anterior, acesta trebuie să precizeze motivele care au determinat această decizie.

De asemenea, trebuie să argumenteze dozajul ales.

Testele de toxicitate prin administrare repetată trebuie să se efectueze pe două specii de mamifere, din care una trebuie să nu aparțină rozătoarelor. Alegerea căii (căilor) de administrare utilizate trebuie să țină seama de utilizarea terapeutică prevăzută și de posibilitățile de absorbție sistemică. Se precizează modulurile și frecvența de administrare a dozelor.

Doza maximă se alege astfel încât să permită evidențierea efectelor dăunătoare. Dozele mai mici vor face posibilă, apoi, determinarea toleranței animalului la produs.

Ori de câte ori este posibil și întotdeauna în cazul experimentelor pe rozătoare mici, conceperea experimentului și a metodelor de control trebuie să se țină seama de importanța problemei investigate și să permită determinarea limitelor de siguranță.

Evaluarea efectelor toxice se bazează pe observarea comportamentului, a creșterii, pe testele hematologice și biochimice, în special cele referitoare la mecanismul excretor, și, de asemenea, pe analiza rapoartelor de autopsie și a datelor histologice care le însoțesc. Alegerea și amplexarea fiecărui grup de teste va depinde de speciile de animale utilizate și de nivelul cunoștințelor științifice de la momentul respectiv.

În cazul combinațiilor noi de substanțe cunoscute care au fost studiate în conformitate cu dispozițiile prezentei directive, cercetătorul poate modifica, după caz, testele de toxicitate cronică pe termen lung, cu excepția cazului în care testele de toxicitate acută și subacută au demonstrat potențarea sau apariția altor efecte toxice, prezentând, de asemenea, motivele acestei modificări.

B. Examinarea funcției de reproducere

În cazul în care rezultatele altor teste oferă indicații care sugerează efecte dăunătoare asupra descendenților sau tulburarea funcției reproducătoare la masculi sau femele, aspectele respective trebuie să se studieze prin teste corespunzătoare.

C. Toxicitatea embrionară/fetală și perinatală

Acest studiu cuprinde o demonstrație a efectelor toxice, în special a efectelor teratogene observate la produsul concepției, în urma administrării medicamentului studiat la femele în timpul sarcinii.

Deși, până în prezent, testele enunțate au avut numai o valoare limitată de predicție în ceea ce privește aplicarea rezultatelor la oameni, se consideră că ele oferă informații importante acolo unde rezultatele indică efecte precum resorbții și alte anomalii.

Omiterea acestor teste, fie pe motiv că femeile care pot naște nu vor întrebuința, în mod normal, medicamentul în cauză, fie din alte motive, trebuie să fie justificată în mod corespunzător.

Studiile de toxicitate embrionară/fetală se vor efectua, de obicei, pe două specii de mamifere, dintre care una trebuie să nu aparțină rozătoarelor. Studiile perinatale și postnatale se vor efectua cel puțin pe o specie. Atunci când se cunoaște că metabolismul unui medicament la o anumită specie este similar cu cel la om, se recomandă includerea speciei respective în studiu. De asemenea, se recomandă ca una din specii să fie aceeași ca la studiile de toxicitate prin administrare repetată.

Datele cu privire la test (numărul de animale, cantitățile administrate, înregistrarea duratei de administrare și criteriile pentru evaluarea rezultatelor) vor depinde de stadiul cunoștințelor științifice la momentul depunerii cererii și de nivelul de semnificație statistică pe care trebuie să îl atingă rezultatele.

D. Potențialul mutagen

Studiul potențialului mutagen are ca scop evidențierea modificărilor pe care le poate provoca o substanță în materialul genetic al indivizilor sau al celulelor și care au produs diferențe permanente și ereditare la succesori în raport cu predecesorii lor. Studiul respectiv este obligatoriu pentru orice substanță nouă.

Numărul și tipurile rezultatelor și criteriile de evaluare a acestora depind de stadiul cunoștințelor științifice la momentul depunerii cererii.

E. Potențialul cancerigen

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

- (a) ale substanțelor care au o structură chimică foarte asemănătoare cu compuși cancerigeni sau cocancerigeni cunoscuți;
- (b) ale substanțelor care au generat modificări suspecte în timpul testelor toxicologice de lungă durată;
- (c) ale substanțelor care au generat rezultate suspecte în timpul testelor de determinare a potențialului mutagen sau al altor teste de cancerigenitate pe termen scurt.

Aceste teste mai pot fi necesare în cazul substanțelor care trebuie să fie incluse în medicamente care urmează să fie administrate în mod regulat pe termen lung în viața unui pacient.

La stabilirea datelor testelor, se ține seama de stadiul cunoștințelor științifice la momentul depunerii cererii.

F. Farmacodinamia

Prin farmacodinamie se înțeleg modificările provocate de medicament în funcțiile sistemelor fiziologice, indiferent dacă aceste funcții sunt normale sau modificate experimental.

Studiul menționat trebuie să urmeze două linii distincte de abordare.

În primul rând, trebuie să se descrie în mod adecvat măsurile pe care se bazează aplicarea recomandată în practica terapeutică. Rezultatele se exprimă sub formă cantitativă (de exemplu, curbele doză-efect, curbele timp-efect etc.) și, ori de câte ori este posibil, se compară cu datele referitoare la o substanță a cărei activitate este cunoscută. În cazul în care se declară o acțiune terapeutică superioară pentru o anumită substanță, trebuie să se demonstreze diferența în cauză și că aceasta este susținută printr-o semnificație statistică corespunzătoare.

În continuare, cercetătorul trebuie să furnizeze o caracterizare farmacologică generală a substanței, referindu-se, în mod special, la reacțiile adverse. În general, se recomandă studiul funcțiilor principale ale sistemului fiziologic. Aceste studii trebuie să devină din ce în ce mai amănunțite pe măsură ce doza care ar putea produce reacții adverse se apropie de cele care produc efectul principal pentru care este propusă substanța.

Trebuie să se facă o descriere amănunțită a metodele experimentale, cu excepția cazului în care acestea sunt metode standard, astfel încât să fie posibilă reproducerea acestora, și cercetătorul trebuie să stabilească validitatea acestora. Rezultatele experimentale se prezintă în mod clar și, în funcție de relevanța pentru test, se citează semnificația statistică a acestora.

Trebuie să se analizeze orice modificare cantitativă a răspunsurilor obținute în urma administrării repetate a substanței, cu excepția cazului în care există motive întemeiate să se procedeze altfel.

Testele pentru combinațiile de substanțe active pot fi impuse fie de premise farmacologice, fie de indicațiile efectului terapeutic.

În primul caz, studiul farmacodinamic trebuie să evidențieze acele interacțiuni care ar putea da valoare combinației pentru uzul terapeutic.

În al doilea caz, în cazul în care justificarea științifică a combinației se obține prin experimente terapeutice, studiul trebuie să stabilească dacă este posibilă demonstrarea efectelor anticipate ale combinației pe animale și trebuie să se cerceteze cel puțin importanța eventualelor efecte colaterale.

În cazul în care o combinație include o substanță activă nouă, aceasta din urmă trebuie să fi fost anterior studiată pe larg.

G. **Farmacocinetica**

Prin farmacocinetică se înțelege studiul evoluției substanței active în interiorul organismului și cuprinde studiul absorbției, al distribuției, al biotransformării și al excreției substanței respective.

Studiul acestor faze diferite se poate efectua atât prin metode fizice, chimice sau biologice, cât și prin observarea activității farmacodinamice efective a substanței în cauză.

Informațiile referitoare la distribuție și eliminare (adică biotransformare și excreție) sunt necesare în toate situațiile în care aceste date sunt indispensabile pentru stabilirea dozajului la oameni și pentru substanțele chimioterapeutice (antibiotice etc.) și substanțele a căror întrebuințare depinde de efectele lor nefarmacodinamice (de exemplu, pentru numeroși agenți de diagnosticare etc.).

Pentru substanțele cu efecte farmacologice este necesară efectuarea unui studiu farmacocinetic.

Pentru noile combinații de substanțe cunoscute, care au fost studiate în conformitate cu dispozițiile prezentei directive, studiile farmacocinetice pot să nu fie necesare, cu condiția ca testele de toxicitate și experimentele terapeutice să justifice omiterea acestora.

H. **Toleranță locală**

Studiile de toleranță locală au ca scop să stabilească dacă medicamentele (atât substanțele active, cât și excipienții) sunt tolerate în acele zone din organism care pot veni în contact cu medicamentul ca urmare a administrării acestuia în uz clinică. Strategia de testare trebuie aleasă astfel încât să facă posibilă distingerea efectelor mecanice ale administrării sau a acțiunilor pur fizico-chimice ale produsului de cele toxicologice sau farmacodinamice.

I. **Uz medical bine stabilit**

Pentru a demonstra, în conformitate cu articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii), că componentul (componenții) unui medicament are (au) un uz medical bine stabilit, cu un grad acceptabil de siguranță, se vor aplica următoarele dispoziții speciale:

- (a) factorii de care trebuie să se țină seama pentru a defini un „uz medical bine stabilit” al componentelor medicamentelor sunt: durata de utilizare a unei substanțe, aspectele cantitative ale utilizării substanței, interesul științific pe care îl prezintă utilizarea substanței (astfel cum este reflectat în literatura științifică publicată) și coerența evaluărilor științifice. În consecință, este posibil să fie necesare durate diferite de timp pentru definirea „uzului bine stabilit” al diferitelor substanțe. În orice caz, durata necesară pentru definirea „uzului medical bine stabilit” al unui component al unui medicament nu trebuie să fie, cu toate acestea, mai mică de un deceniu de la prima utilizare sistematică și documentată a substanței respective ca medicament în Comunitate;

- (b) documentația prezentată de solicitant ar trebui să cuprindă toate aspectele evaluării siguranței și trebuie să includă sau să facă trimitere la o trecere în revistă a literaturii de specialitate, luând în considerare studiile realizate înainte și după introducerea pe piață și literatura științifică publicată referitoare la experimentele realizate sub formă de studii epidemiologice și, în special, studii epidemiologice comparative. Trebuie să se comunice toată documentația, atât cea favorabilă, cât și cea nefavorabilă;
- (c) trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și trebuie să se justifice motivele pe care se sprijină demonstrația unui nivel acceptabil de siguranță chiar și atunci când lipsesc anumite studii;
- (d) raportul expertului trebuie să explice relevanța datelor prezentate cu privire la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piață. Trebuie să se stabilească dacă produsul studiat poate fi considerat 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 aceiași componenți are o importanță deosebită și se recomandă ca solicitantul să acorde o atenție specială acestui subiect.

PARTEA 4

DOCUMENTAȚIA CLINICĂ

Datele și documentele care însoțesc cererile de autorizație de introducere pe piață, în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (i) și cu articolul 10 alineatul (1) din prezenta directivă, se furnizează în conformitate cu dispozițiile următoare.

Prin studiu clinic se înțelege orice studiu sistematic al medicamentelor efectuat pe subiecți umani voluntari, fie că sunt bolnavi sau nu, pentru a descoperi sau a verifica efectele medicamentelor studiate și/sau pentru a identifica orice reacție adversă la acestea și/sau pentru a studia absorbția, distribuția, metabolismul și excreția acestora în vederea stabilirii eficacității și a siguranței acestor medicamente.

Examinarea cererii de autorizație de introducere pe piață se bazează pe studii clinice, inclusiv studii clinice farmacologice, având ca scop stabilirea eficacității și a siguranței medicamentului în condiții normale de utilizare, având în vedere indicațiile terapeutice pentru întrebuințare la oameni. Avantajele terapeutice trebuie să fie mai importante decât riscurile potențiale.

A. Cerințe generale

Datele clinice care trebuie să fie prezentate în conformitate cu articolul 8 alineatul (3) litera (i) și cu articolul 10 alineatul (1) trebuie să permită o evaluare 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 este că trebuie comunicate toate studiile clinice, atât cele favorabile, cât și cele nefavorabile.

Studiile clinice trebuie să fie precedate întotdeauna de teste farmacologice și toxicologice, efectuate pe animale, în conformitate cu dispozițiile părții 3 din prezenta anexă. Cercetătorul trebuie să aibă cunoștința de concluziile studiilor farmacologice și toxicologice și, prin urmare, solicitantul trebuie să îi pună la dispoziție cel puțin broșura cercetătorului, care conține toate informațiile relevante cunoscute înainte de inițierea unui studiu clinic, inclusiv date chimice, farmaceutice și biologice, date toxicologice, farmacocinetice și farmacodinamice obținute pe animale, precum și rezultatele studiilor clinice anterioare, cu date adecvate pentru a justifica natura, amploarea și durata studiului propus; rapoartele farmacologice și toxicologice complete se furnizează la cerere. Pentru materialele de origine umană sau animală, se utilizează toate mijloacele disponibile pentru a asigura siguranța față de transmiterea agenților infecțioși patogeni înainte de începerea studiului.

B. Desfășurarea studiilor

1. Bunele practici clinice

- 1.1. Toate fazele studiului clinic, inclusiv cele de biodisponibilitate și bioechivalență, se concep, se aplică și se raportează în conformitate cu bunele practici clinice.
- 1.2. Toate studiile clinice se efectuează în conformitate cu principiile etice stabilite în versiunea actuală revizuită a Declarației de la Helsinki. În principiu, trebuie să se obțină și să se consemneze consimțământul liber, dat în cunoștință de cauză, al fiecărui subiect al studiului.

Sponsorul și/sau cercetătorul prezintă protocolul studiului clinic (inclusiv concepția sa statistică), cererea și documentația tehnică comitetului de etică de specialitate în vederea emiterii unui aviz cu privire la studiu. Studiul nu poate începe înainte de primirea avizului în scris al comitetului menționat.

- 1.3. În cadrul unui studiu clinic este necesară elaborarea în prealabil și sistematizată a unor proceduri scrise pentru organizarea și desfășurarea studiilor, colectarea datelor, documentația și verificarea studiilor.
- 1.4. În cazul produselor radiofarmaceutice, studiile clinice se efectuează sub conducerea unui medic autorizat să utilizeze radionuclizi în scopuri medicale.

2. Arhivarea

Titularul autorizației de introducere pe piață ia măsuri pentru arhivarea documentației.

- (a) cercetătorul ia măsuri pentru păstrarea codurilor de identificare a pacienților timp de cel puțin 15 ani de la încheierea sau întreruperea studiului;
- (b) dosarele pacienților sau alte surse de date se păstrează pe durata maximă admisă de spitalul, instituția publică sau cabinetul privat în cauză;
- (c) sponsorul sau alt proprietar al datelor păstrează pe întreaga perioadă în care este autorizat medicamentul orice altă documentație referitoare la studiu. Aceste proceduri includ următoarele:
 - protocolul care cuprinde scopul, obiectivele, metodele statistice și metodologia studiului, cu condițiile în care este efectuat și gestionat acesta, precum și datele referitoare la produsul cercetat, medicamentul de referință și/sau produsul placebo utilizat;
 - metodele de lucru standard;
 - toate avizele scrise cu privire la protocol și metodele de lucru;
 - broșura cercetătorului;
 - foile de observație clinică pentru fiecare subiect al studiului;
 - raportul final;
 - certificatul (certIFICATELE) de audit, dacă sunt disponibile;
- (d) raportul final este păstrat de către sponsor sau proprietarul ulterior timp de cinci ani după ce medicamentul nu mai este autorizat.

Orice modificare privind proprietatea datelor trebuie să fie consemnată.

Toate datele și documentele trebuie să fie puse la dispoziția autorităților competente la cererea acestora.

C. Prezentarea rezultatelor

1. Datele referitoare la fiecare studiu clinic trebuie să fie suficient de amănunțite pentru a permite o apreciere obiectivă, după cum urmează:
 - protocolul care cuprinde scopul, obiectivele, metodele statistice și metodologia studiului, cu condițiile în care este efectuat și gestionat acesta, precum și datele referitoare la medicament cercetat;
 - certificatul (certIFICATELE) de audit, dacă sunt disponibile;
 - lista cercetătorilor cu numele, adresa, funcțiile, calificările și responsabilitățile clinice ale fiecăruia dintre ei, condițiile în care s-a efectuat studiul și ansamblul de informații cu privire la fiecare pacient în parte, inclusiv foile de observație clinică pentru fiecare subiect inclus în studiu;
 - raportul final, semnat de cercetător și, în cazul studiilor realizate în mai multe centre, de toți cercetătorii sau cercetătorii coordonatori (principali).
2. Datele referitoare la studiile clinice menționate anterior se transmit autorităților competente. Cu toate acestea, solicitantul poate, cu acordul autorităților competente, să omită o parte din aceste informații. Documentația completă se prezintă imediat, la cerere.

3. Trebuie să se facă un rezumat al observațiilor clinice pentru fiecare studiu, în care să se indice următoarele:
 - (a) numărul și sexul pacienților tratați;
 - (b) selecția și distribuția în funcție de vârstă a grupelor de pacienți aflați în studiu și testele comparative;
 - (c) numărul de pacienți retrași prematur din studiu și motivele acestei retrageri;
 - (d) în cazul în s-au realizat studii controlate în condițiile menționate anterior, dacă grupul martor:
 - nu a primit nici un tratament;
 - a primit un placebo;
 - a primit un alt medicament cu efect cunoscut;
 - a primit alt tratament decât cel medicamentos;
 - (e) frecvența reacțiilor adverse observate;
 - (f) detalii referitoare la pacienții care pot prezenta un risc sporit, de exemplu persoanele în vârstă, copiii, femeile în timpul sarcinii sau al menstruației, sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenție deosebită;
 - (g) parametri sau criteriile de evaluare a eficacității și rezultatele interpretate în funcție de acești parametri;
 - (h) o evaluare statistică a rezultatelor, atunci când acest lucru este necesar din punctul de vedere al planificării studiilor și al factorilor variabili implicați.
4. Cercetătorul trebuie să exprime, în concluziile sale cu privire la datele experimentale, o opinie cu privire la siguranța medicamentului în condiții normale de utilizare, toleranța la acesta, eficacitatea acestuia și orice informații utile referitoare la indicații și contraindicații, dozare și durata medie a tratamentului, precum și orice precauții speciale care trebuie luate în timpul tratamentului și simptomele clinice ale supradozajului. În cazul raportării rezultatelor unui studiu efectuat în mai multe centre, cercetătorul principal trebuie să exprime, în concluziile sale, o opinie cu privire la siguranța și eficacitatea medicamentului cercetat, în numele tuturor centrelor.
5. De asemenea, cercetătorul trebuie să își prezintă întotdeauna observațiile cu privire la:
 - (a) orice semne de obișnuință, dependență sau dificultate la dezobișnuirea pacienților de medicament;
 - (b) orice interacțiuni cu alte medicamente administrate concomitent care au fost observate;
 - (c) criteriile care determină excluderea unor pacienți din studiu;
 - (d) decesele care au avut loc în timpul studiului sau în perioada de monitorizare ulterioară.
6. Datele referitoare la o combinație nouă de substanțe medicamentoase trebuie să fie identice cu cele cerute pentru medicamentele noi și trebuie să dovedească siguranța și eficacitatea combinației.
7. Omiterea totală sau parțială a datelor trebuie explicată. În cazul în care, în timpul studiului, se obțin rezultate neașteptate, trebuie să se efectueze alte teste toxicologice și farmacologice preclinice care trebuie ulterior analizate.

În cazul în care medicamentul este prevăzut pentru o administrare pe termen lung, trebuie să se furnizeze detalii cu privire la orice modificare a acțiunii farmacologice ca urmare a administrării repetate, precum și la stabilirea unui dozaj pe termen lung.

D. Farmacologie clinică

1. Farmacodinamie

Trebuie să se demonstreze acțiunea farmacodinamică corelată cu eficacitatea, incluzând:

- relația doză-efect și evoluția în timp;
- justificarea dozajului și a condițiilor de administrare;
- modul de acțiune, în cazul în care acest lucru este posibil.

Trebuie să se descrie, de asemenea, acțiunile farmacodinamice care nu are legătură cu eficacitatea.

Demonstrarea efectelor farmacodinamice la oameni nu este suficientă, în sine, pentru a justifica concluziilor referitoare la un efect terapeutic potențial particular.

2. *Farmacocinetică*

Trebuie să se descrie următoarele caracteristici farmacocinetice:

- absorbția (viteza și intensitatea acesteia);
- distribuția;
- metabolismul;
- excreția.

Trebuie să se descrie caracteristicile clinice importante, cum ar fi implicațiile datelor cinetice pentru stabilirea posologiei medicamentului, în special pentru pacienții cu risc, precum și diferențele dintre om și speciile de animale utilizate în studiile preclinice.

3. *Interacțiuni*

În cazul în care medicamentul urmează să fie administrat, în mod normal, concomitent cu alte medicamente, trebuie să se furnizeze date cu privire la testele de administrare comună efectuate pentru a demonstra modificările potențiale ale acțiunii farmacologice.

În cazul în care există interacțiuni farmacodinamice/farmacocinetice între substanță și alte medicamente sau alte substanțe, cum ar fi alcoolul, cafeina, tutunul sau nicotina, care ar putea să fie luate simultan, sau în cazul în care sunt posibile astfel de interacțiuni, ele trebuie descrise și discutate, în special, din punctul de vedere al relevanței clinice și al semnificației pentru declarația privind interacțiunile din rezumatul caracteristicilor produsului, prezentată în conformitate cu articolul 11 punctul 5.6.

E. **Biodisponibilitatea/bioechivalența**

Determinarea biodisponibilității trebuie să se efectueze în toate cazurile în care este necesară, de exemplu în cazul în care doza terapeutică este apropiată de doza toxică sau în care testele anterioare au evidențiat anomalii care pot avea legătură cu proprietățile farmacodinamice, cum ar fi absorbția variabilă.

De asemenea, se va efectua o determinare a biodisponibilității atunci când este necesară demonstrarea bioechivalenței medicamentelor menționate la articolul 10 alineatul (1) litera (a).

F. **Eficacitatea și siguranța clinică**

1. În general, studiile clinice trebuie să fie efectuate ca „studii clinice controlate” și, în cazul în care este posibil, randomizate; orice alt model trebuie justificat. Tratamentul grupurilor maror va varia de la caz la caz și va depinde, de asemenea, de considerații etice; astfel, s-ar putea ca, în unele situații, să fie mai pertinent ca eficacitatea unui medicament nou să fie comparată cu cea a unui medicament deja utilizat, cu o valoare terapeutică dovedită, decât cu efectul unui produs placebo.

În măsura în care este posibil, în special în studiile în care efectul medicamentului nu se poate măsura în mod obiectiv, trebuie să se ia măsuri pentru evitarea subiectivității, care pot include metode de randomizare și de testare a produsului nespecificat, în sistem „orb”.

2. Protocolul studiului clinic trebuie să includă o descriere amănunțită a metodelor statistice care urmează să fie utilizate, numărul și motivele includerii pacienților (inclusiv o estimare a semnificației studiului), nivelul de semnificație care va fi utilizat și o descriere a unității statistice. Se documentează metodele luate pentru evitarea subiectivității, în special metodele de randomizare. Nu trebuie să se considere că includerea unui număr mare de subiecți într-un studiu poate înlocui, în mod adecvat, un studiu controlat corespunzător.
3. Constatările clinice referitoare la eficacitatea sau siguranța unui medicament în condiții normale de utilizare, nu se pot accepta ca dovezi valabile dacă nu sunt demonstrate științific.

4. Valoarea datelor privind eficacitatea și siguranța unui medicament în condiții normale de utilizare va fi sporită foarte mult atunci când aceste date vor proveni de la mai mulți cercetători competenți care lucrează independent.
5. Pentru vaccinuri și seruri, starea imunologică și vârsta populației studiate, precum și epidemiologia locală au o importanță hotărâtoare și trebuie să fie monitorizate în timpul studiului și să se facă o descriere completă a acestora.

Pentru vaccinurile vii atenuate, studiile clinice trebuie să fie concepute astfel încât să evidențieze transmiterea potențială a agentului de imunizare de la subiecții vaccinați la cei nevaccinați. În cazul în care transmiterea este posibilă, trebuie să se studieze stabilitatea genotipică și fenotipică a agentului de imunizare.

Pentru vaccinuri și alergeni, studiile de urmărire includ teste imunologice corespunzătoare și, după caz, analize cantitative ale anticorpilor.
6. În raportul specialistului, trebuie să se explice oportunitatea diferitelor studii pentru stabilirea siguranței și a validității metodelor de evaluare.
7. Toate reacțiile adverse, inclusiv valorile de laborator anormale, trebuie prezentate individual și discutate, în special:
 - cu referire la experiența negativă generală și
 - în funcție de natura, gravitatea și cauzalitatea efectelor.
8. Trebuie să se efectueze o evaluare critică a siguranței relative, luând în considerare reacțiile adverse, în relație cu:
 - boala care trebuie tratată;
 - alte abordări terapeutice;
 - caracteristicile speciale pentru subgrupurile de pacienți;
 - datele preclinice de toxicologie și farmacologie.
9. Trebuie să se facă recomandări privind condițiile de utilizare, cu intenția de a reduce frecvența reacțiilor adverse.

G. Documentația pentru cererile de autorizație în situații excepționale

Atunci când solicitantul poate demonstra, în ceea ce privește anumite indicații terapeutice, că nu poate oferi date amănunțite privind eficacitate și siguranță în condiții normale de utilizare, deoarece:

- cazurile în care este indicat produsul în cauză se întâlnesc atât de rar încât solicitantul nu are posibilitatea să prezinte dovezi amănunțite sau
 - în stadiul actual al cunoștințelor științifice, nu se pot furniza informații amănunțite sau
 - colectarea acestor informații ar fi contrară principiilor general acceptate ale eticii medicale,
- autorizația de introducere pe piață se poate acorda în următoarele condiții:
- (a) solicitantul parcurge un program de studii stabilit, într-un termen determinat de autoritatea competentă, program ale cărui rezultate vor constitui temeiul unei reevaluări a profilului risc/beneficii;
 - (b) medicamentul în cauză se poate elibera numai pe bază de prescripție medicală și se poate administra, în anumite cazuri, doar sub supraveghere medicală strictă, posibil într-un spital și, în cazul unui produs radiofarmaceutic, de către o persoană autorizată;
 - (c) prospectul 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.

H. Experiența după introducerea pe piață

1. În cazul în care medicamentul este deja autorizat în alte țări, se furnizează informații cu privire la reacțiile adverse la medicamentul în cauză și la medicamentele care conțin aceeași (aceleași) substanță (substanțe) activă (active), dacă este posibil, în funcție de rata de utilizare a medicamentului. Se includ informații obținute prin studii internaționale relevante pentru siguranța medicamentului în cauză.

În acest sens, prin reacție adversă la un medicament se înțelege o reacție care este nocivă și nedorită și care apare la dozele utilizate în mod normal la om pentru profilaxia, diagnosticarea sau tratamentul unei boli sau pentru modificarea unei funcții fiziologice.

2. În cazul vaccinurilor deja autorizate în alte țări, se furnizează, în cazul în care sunt disponibile, informații referitoare la monitorizare subiecților vaccinați pentru a evalua gradul de răspândire a bolii în discuție în comparație cu subiecții nevaccinați.
3. Pentru alergeni, se descrie răspunsul în perioadele de expunere intensă la antigen.

I. Uz medical bine stabilit

Pentru a demonstra, în conformitate cu articolul 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii), că există un uz bine stabilit și cu o eficacitate recunoscută a componentului (componentelor) unui medicament, se aplică următoarele dispoziții speciale:

- (a) Factorii care trebuie să fie luați în considerare pentru a stabili un „uz medical bine stabilit” a componentelor medicamentelor sunt: durata de utilizare a substanței în cauză, aspectele cantitative ale utilizării substanței, interesul științific pe care îl prezintă utilizarea substanței (astfel cum este reflectată în literatura științifică publicată) și coerența evaluărilor științifice. Prin urmare, este posibil să fie necesare perioade diferite de timp pentru stabilirea „uzului bine stabilit” a diferitelor substanțe. În orice caz, perioada necesară de timp pentru stabilirea „uzului medical bine stabilit” a unei componente dintr-un medicament nu trebuie să fie mai mică de un deceniu de la prima utilizare sistematică și documentată a acestei substanțe ca medicament în Comunitate.
 - (b) Documentația prezentată de solicitant ar trebui să cuprindă toate aspectele privind evaluarea eficacității și trebuie să includă sau să facă trimitere la o trecere în revistă 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. Ar trebui să se comunice toată documentația, atât cea favorabilă, cât și nefavorabilă.
 - (c) Trebuie să se acorde o atenție deosebită informațiilor care lipsesc și trebuie să se justifice posibilitatea de demonstrare a eficacității chiar și atunci când lipsesc anumite studii.
 - (d) Raportul expertului trebuie să explice relevanța datelor prezentate care se referă la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piață. Trebuie să stabilească dacă 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 acumulată după introducerea pe piață a altor produse care conțin aceeași componentă prezintă o importanță deosebită și solicitantii ar trebui să acorde o atenție specială acestui subiect.
-

ANEXA II

PARTEA A

Directive abrogate cu modificările succesive (menționate la articolul 128)

Directiva 65/65/CEE a Consiliului (JO 22, 9. 2. 1965, p. 369/65)

Directiva 66/454/CEE a Consiliului (JO 144, 5. 8. 1966, p. 2658/66)

Directiva 75/319/CEE a Consiliului (JO L 147, 9.6.1975, p. 13)

Directiva 83/570/CEE a Consiliului (JO L 332, 28.11.1983, p. 1)

Directiva 87/21/CEE a Consiliului (JO L 15, 17.1.1987, p. 36)

Directiva 89/341/CEE a Consiliului (JO L 142, 25.5.1989, p. 11)

Directiva 92/27/CEE a Consiliului (JO L 113, 30.4.1992, p. 8)

Directiva 93/39/CEE a Consiliului (JO L 214, 24.8.1993, p. 22)

Directiva 75/318/CEE a Consiliului (JO L 147, 9.6.1975, p. 1)

Directiva 83/570/CEE a Consiliului

Directiva 87/19/CEE a Consiliului (JO L 15, 17.1.1987, p. 31)

Directiva 89/341/CEE a Consiliului

Directiva 91/507/CEE a Comisiei (JO L 270, 26.9.1991, p. 32)

Directiva 93/39/CEE a Consiliului

Directiva 1999/82/CE a Comisiei (JO L 243, 15.9.1999, p. 7)

Directiva 1999/83/CE a Comisiei (JO L 243, 15.9.1999, p. 9)

Directiva 75/319/CEE a Consiliului

Directiva 78/420/CEE a Consiliului (JO L 123, 11.5.1978, p. 26)

Directiva 83/570/CEE a Consiliului

Directiva 89/341/CEE a Consiliului

Directiva 92/27/CEE a Consiliului

Directiva 93/39/CEE a Consiliului

Directiva 2000/38/CE a Comisiei (JO L 139, 10.6.2000, p. 28)

Directiva 89/342/CEE a Consiliului (JO L 142, 25.5.1989, p. 14)

Directiva 89/343/CEE a Consiliului (JO L 142, 25.5.1989, p. 16)

Directiva 89/381/CEE a Consiliului (JO L 181, 28.6.1989, p. 44)

Directiva 92/25/CEE a Consiliului (JO L 113, 30.4.1992, p. 1)

Directiva 92/26/CEE a Consiliului (JO L 113, 30.4.1992, p. 5)

Directiva 92/27/CEE a Consiliului

Directiva 92/28/CEE a Consiliului (JO L 113, 30.4.1992, p. 13)

Directiva 92/73/CEE a Consiliului (JO L 297, 13.10.1992, p. 8)

PARTEA B

Termenele de transpunere în dreptul intern (menționate la articolul 128)

Directivă	Termene pentru transpunere
Directiva 65/65/CEE	31 decembrie 1966
Directiva 66/454/CEE	—
Directiva 75/318/CEE	21 noiembrie 1976
Directiva 75/319/CEE	21 noiembrie 1976
Directiva 78/420/CEE	—
Directiva 83/570/CEE	31 octombrie 1987
Directiva 87/19/CEE	1 iulie 1987
Directiva 87/21/CEE	1 iulie 1987 1 ianuarie 1992 ⁽¹⁾
Directiva 89/341/CEE	1 ianuarie 1992
Directiva 89/342/CEE	1 ianuarie 1992
Directiva 89/343/CEE	1 ianuarie 1992
Directiva 89/381/CEE	1 ianuarie 1992
Directiva 91/507/CEE	1 ianuarie 1992 ⁽²⁾ 1 ianuarie 1995 ⁽³⁾
Directiva 92/25/CEE	1 ianuarie 1993
Directiva 92/26/CEE	1 ianuarie 1993
Directiva 92/27/CEE	1 ianuarie 1993
Directiva 92/28/CEE	1 ianuarie 1993
Directiva 92/73/CEE	31 decembrie 1993
Directiva 93/39/CEE	1 ianuarie 1995 ⁽⁴⁾ 1 ianuarie 1998 ⁽⁵⁾
Directiva 1999/82/CE	1 ianuarie 2000
Directiva 1999/83/CE	1 martie 2000
Directiva 2000/38/CE	5 decembrie 2001

⁽¹⁾ Termen de transpunere aplicat în Grecia, Spania și Portugalia.

⁽²⁾ Excepție face partea II secțiunea A punctul 3.3 din anexă.

⁽³⁾ Termen de transpunere aplicat în partea II secțiunea A punctul 3.3 din anexă.

⁽⁴⁾ Excepție în ceea ce privește articolul 1 alineatul (6).

⁽⁵⁾ Termen de transpunere aplicat la articolul 1 alineatul (7).

ANEXA III
TABEL DE CORESPONDENȚĂ

Prezentia directivă	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
articolul 1 alineatele (1)-(3)	articolul 1 alineatele (1)-(3)										
articolul 1 alineatul (4)			anexă	articolul 1 alineatele (1) și (2)							
articolul 1 alineatul (5)					articolul 1 alineatul (2)						articolul 1
articolul 1 alineatele (6)-(9)											
articolul 1 alineatul (10)			articolul 29 b primul para- graf			articolul 1 alineatul (1)					
articolul 1 alineatele (11) -(16)											
articolul 1 alineatele (17) și (18)							articolul 1 alineatul (2)				
articolul 1 alineatul (19)								articolul 1 alineatul (2) a doua teză	articolul 1 alineatul (2)		
articolul 1 alineatele (20)-(26)											
articolul 1 alineatul (27)			articolul 8 alineatul (1)								
articolul 1 alineatul (28)			articolul 10 alineatul (1)								
articolul 2	articolul 2 aline- atul (1)										
articolul 3 alineatele (1) și (2)	articolul 1 alineatele (4) și (5) articolul 2 alineatul (3) prima liniuță										
articolul 3 alineatele (3) și (4)	articolul 2 alineatul (3) a doua și a treia liniuță										
articolul 3 alineatul (5)					articolul 1 alineatul (1)						
articolul 3 alineatul (6)						articolul 1 alineatul (2)					
articolul 4 alineatul (1)					articolul 1 alineatul (3)						
articolul 4 alineatul (2)						articolul 1 alineatul (3)					

Prezența directivă	65/65/CEE	75/318/CEE	75/319/CEE	89/342/CEE	89/343/CEE	89/381/CEE	92/25/CEE	92/26/CEE	92/27/CEE	92/28/CEE	92/73/CEE
articolul 63 alineatul (1)									articolul 4 alineatul (2)		
articolul 63 alineatul (2)									articolul 8		
articolul 63 alineatul (3)									articolul 10 alineatul (5)		
articolul 64									articolul 11 alineatul (1)		
articolul 65									articolul 12		
articolul 66					articolul 5						
articolul 67					articolul 6 alineatul (1)						
articolul 68											articolul 2 alineatul (2)
articolul 69											articolul 7 alineatele (2) și (3)
articolul 70								articolul 2			
articolul 71								articolul 3			
articolul 72								articolul 4			
articolul 73								articolul 5 alineatul (1)			
articolul 74								articolul 5 alineatul (2)			
articolul 75								articolul 6 alineatul (2)			
articolul 76							articolul 2				
articolul 77							articolul 3				
articolul 78							articolul 4 alineatul (1)				
articolul 79							articolul 5				
articolul 80							articolul 6				
articolul 81							articolul 7				
articolul 82							articolul 8				
articolul 83							articolul 9				
articolul 84							articolul 10				
articolul 85											articolul 9
articolul 86										articolul 1 alineatele (3) și (4)	
articolul 87										articolul 2	
articolul 88										articolul 3 alineatele (1)- (6)	

