

ROMÂNIA

Buletin informativ

An. 17, Nr. 3 (67), trim. III 2015

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Ordine ale ministrului sănătății

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2015

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. II 2015

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. II 2015

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. II 2015

- Toate datele cuprinse în prezenta publicație reprezintă informații oficiale și sunt sub autoritatea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Conținutul prezentei publicații se află sub protecția legislativă a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Orice valorificare a conținutului prezentei publicații în scopul obținerii de venituri sau comercializarea prezentei este interzisă și pasibilă de pedeapsă, fără acordul excepțional al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Toate drepturile editoriale aparțin în exclusivitate Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

ISSN 1583-347X

CUPRINS

Ordine ale ministrului sănătății

Ordinul nr. 874 din 10 iulie 2015 pentru aprobarea formularelor de declarare a activităților de sponsorizare în domeniul dispozitivelor medicale și al materialelor sanitare, publicat în **Monitorul Oficial nr. 550 din 24 iulie 2015**5

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Hotărârea nr. 20/03.07.2015 de anulare a HCS nr. 13/15.06.2007, HCS nr. 14/15.06.2007, HCS nr. 24/28.09.2007 și HCS nr. 25/28.09.2007, referitoare la desfășurarea activităților de farmacovigilență11

Hotărârea nr. 23/03.07.2015 referitoare la adoptarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman12

Hotărârea nr. 24/03.07.2015 de aprobare a modificării Anexei la HCS nr.2/22.04.2014 referitoare la aprobarea Reglementărilor pentru autorizarea unităților care pot efectua studii clinice în domeniul medicamentelor de uz uman77

Hotărârea nr. 25/03/07/2015 de aprobare a modificării și completării Anexei la HCS nr.6/22.04.2014 referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman în România78

Hotărârea nr. 26/03.07.2015 referitoare la aprobarea versiunii în limba română a Termenilor Standard aprobați de Comisia Farmacopeii Europene pentru formele farmaceutice dozate cu administrare parenterală80

Hotărârea nr. 27/03.07.2015 referitoare la aprobarea schimbării clasificării pentru eliberare a medicamentului Lomexin 20 mg/gram cremă (fenticonazol)92

Hotărârea nr. 28/03.07.2015 referitoare la aprobarea schimbării clasificării pentru eliberare a medicamentului Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos (ciclopirox)93

Hotărârea nr. 29/30.09.2015 referitoare la adoptarea Ghidului privind evaluarea aspectelor clinice și de farmacocinetică pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată94

Hotărârea nr. 30/30.09.2015 referitoare la adoptarea Ghidului de bună practică de farmacovigilență, Modulul V, Rev.1 – Sistemul de management al riscului139

Hotărârea nr. 31/30.09.2015 referitoare la aprobarea criteriilor pe baza cărora ANMDM acceptă furnizarea de mostre gratuite, aprobarea condițiilor de obținere a acordului de furnizare a mostrelor gratuite ale medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piață în România și aprobarea procedurii privind furnizarea mostrelor gratuite ale medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piață în România197

Hotărârea nr. 32/30.09.2015 referitoare la aprobarea versiunii în limba română a Termenilor Standard aprobați de Comisia Farmacopeii Europene pentru formele farmaceutice dozate cu administrare pulmonară203

Hotărârea nr. 33/30.09.2015 referitoare la aprobarea principiilor ANMDM de evaluare a programelor de reduceri de coplată acordate pacienților pentru facilitarea accesului la medicamentele prescrise210

Hotărârea nr. 34/30.09.2015 referitoare la respingerea cererii de modificare a statutului la eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală pentru medicamentul Gingium 40 mg, 80 mg și 120 mg, comprimate filmate213

Hotărârea nr. 35/30.09.2015 referitoare la amânarea adoptării unei hotărâri privind cererea de modificare a statutului la eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală pentru medicamentul Lagosa 150 mg drajeuri (silibină)214

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2015215

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. II 2015218

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. II 2015220

Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. II 2015247

Ordinul nr. 874 din 10 iulie 2015 pentru aprobarea formularelor de declarare a activităților de sponsorizare în domeniul dispozitivelor medicale și al materialelor sanitare

Publicat în Monitorul Oficial nr. 550 din 24 iulie 2015

Văzând Referatul de aprobare nr. 7.313/2015 al Direcției politica medicamentului și a dispozitivelor medicale,

având în vedere prevederile art. 799¹ și 894 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, ținând cont de prevederile art. 2 din Normele metodologice de aplicare a titlului XIX din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, referitoare la avizarea activităților în domeniul dispozitivelor medicale, aprobate prin Ordinul ministrului sănătății nr. 309/2015,

în temeiul art. 7 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 144/2010 privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, cu modificările și completările ulterioare,

ministrul sănătății emite următorul ordin:

Art. 1. - (1) Producătorii sau reprezentanții acestora în România și distribuitorii angro și en detail de dispozitive medicale și materiale sanitare au obligația să declare Ministerului Sănătății, prin structura de specialitate din subordine Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, autoritatea competentă și decizională în domeniul dispozitivelor medicale, până la data de 31 martie a anului în curs, toate activitățile de sponsorizare, precum și orice alte cheltuieli suportate în anul anterior raportării pentru medici, asistenți medicali, organizații profesionale, organizații de pacienți și orice alt tip de organizații care au activități în domeniul sănătății.

(2) Obligația prevăzută la alin. (1) revine și beneficiarilor activităților de sponsorizare, medici, asistenți medicali, organizații profesionale, organizații de pacienți și orice alt tip de organizații care au activități în domeniul sănătății.

(3) În sensul prezentului ordin, prin organizație cu activități în domeniul sănătății se înțelege orice persoană juridică cu sau fără scop lucrativ, care desfășoară activități referitoare la sănătatea umană, asistență medicală ori farmaceutică.

Art. 2. - Formularele de declarare a activităților prevăzute la art. 1 sunt cuprinse în anexele nr. 1 și 2, care fac parte integrantă din prezentul ordin.

Art. 3. - (1) Informațiile declarate în formularele prevăzute la art. 2 se publică în al doilea trimestru al anului pentru anul anterior pe site-ul Ministerului Sănătății și al entității care desfășoară activitățile de sponsorizare, precum și al beneficiarilor acestora, după caz.

(2) În anul 2015, declarațiile se transmit către Ministerul Sănătății, prin structura de specialitate din subordine Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, autoritatea competentă și decizională în domeniul dispozitivelor medicale, până la data de 31 iulie, iar informațiile declarate în formularele prevăzute la art. 3 se publică pe site-ul Ministerului Sănătății și al entității care desfășoară activitățile de sponsorizare, precum și al beneficiarilor acestora, după caz, până la data de 31 octombrie 2015.

Art. 4. - În termen de 60 de zile de la data-limită pentru primirea declarațiilor prevăzute la art. 1 și 3, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale transmite Ministerului Sănătății, în vederea afișării pe site, situația centralizată a declarațiilor colectate.

Art. 5. - Prezentul ordin se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

**p. Ministrul sănătății,
Alin Iulian Tucmeanu,
secretar de stat**

București, 10 iulie 2015.
Nr. 874.

FORMULAR

de declarare a activităților de sponsorizare în domeniul dispozitivelor medicale

Semnificația coloanelor din tabelul de mai jos este următoarea:

A - Numele și prenumele/Denumirea (profesionist/organizație profesională/organizație de pacienți/organizație cu activ în domeniul sănătății)

B - Specialitatea/Activitatea desfășurată în domeniul sănătății

C - Adresa unde își desfășoară activitatea principală

D - Natura sponsorizării mijloace financiare/materiale

E - Descrierea activității sponsorizate

F - Suma (lei)

G - Durata contractului

H - Data efectuării plății/Data predării bunului

I - Descrierea activității

J - Cheltuieli asociate executării serviciilor prevăzute în contractele de servicii (transport și cazare) (suma)

K - Data contractului

L - Data plății

M - Tipul de cheltuială

N - Data contractului

Nr.	Denumirea	Benefi-	Sponsorizarea	Alte tipuri	Total
-----	-----------	---------	---------------	-------------	-------

[illegible]

FORMULAR

de declarare a beneficiarilor activităților de sponsorizare în domeniul dispozitivelor medicale

Semnificația coloanelor din tabelul de mai jos este următoarea:

A - Denumirea

B - Activitatea desfășurată

C - Adresa

D - Natura sponsorizării (mijloace financiare/materiale)

E - Descrierea activității sponsorizate

F - Suma (lei)

G - Durata contractului

H - Data efectuării plății/Data predării bunului

I - Descrierea activității

J - Data contractului

Nr. crt.	Denumirea beneficiarului	Numele și prenumele persoanei	Sponsorul sponsorizării	Datele persoanei	Alte sponsorizarea	Total cheltuieli								
		care												
		declară	A	B	C	D	E	F	G	H	I	F	G	H

Semnătura
Data

10

HOTĂRÂREA
Nr. 20/03.07.2015

**de anulare a HCS nr. 13/15.06.2007, HCS nr. 14/15.06.2007,
HCS nr. 24/28.09.2007 si HCS nr. 25/28.09.2007, referitoare la desfășurarea
activităților de farmacovigilență**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.07.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se anulează următoarele hotărâri ale consiliului științific al ANMDM:

- **HCS nr. 13/15.06.2007** referitoare la aprobarea Ghidului privind procedura care trebuie urmată de deținătorii autorizației de punere pe piață în desfășurarea activităților de farmacovigilență.
- **HCS nr. 14/15.06.2007** privind aprobarea Ghidului privind cerințele pentru sistemele de farmacovigilență, monitorizarea conformității și inspecțiile de farmacovigilență.
- **HCS nr. 24/28.09.2007** referitoare la aprobarea Ghidului privind procedura care trebuie urmată de către autoritățile competente în desfășurarea activităților de farmacovigilență.
- **HCS nr. 25/28.09.2007** referitoare la aprobarea Ghidului privind sistemul de alertă rapidă și informație non-urgentă în domeniul farmacovigilenței.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

HOTĂRÂREA
Nr. 23/03.07.2015

**referitoare la adoptarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru
medicamentele de uz uman**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.07.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se adoptă Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se anulează Hotărârea Consiliului științific nr. 10/26.02.2015 referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, cu excepția Anexei 15 la Ghid, “Calificarea și validarea” care rămâne în vigoare până la data de 01.10.2015.

Art. 3. - Anexa 15 la Ghidul de bună practică de fabricație, adoptat prin prezenta Hotărâre, intră în vigoare la data de 01.10.2015.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

Anexa la HCS nr. 23/03.07.2015, publicata în BI nr. 3/2015, cuprinde numai capitolele/anexele modificate față de anexa la HCS nr. 10/26.02.2015, referitoare la adoptarea *Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman*, respectiv:

- Istoric revizuii – iulie 2015
- Modificarea Anexei 2 – „Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman”
- Modificarea Anexei 15 – „Calificarea și validarea”
- Introducerea în partea a III a a următoarelor documente:
 - Ghidul privind evaluarea standardizată a riscurilor pentru identificarea bunelor practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman
 - Modelul pentru “confirmarea scrisă” pentru substanțe active utilizate la medicamente de uz uman exportate în Uniunea Europeană, în acord cu art. 7551 alin. 2 lit. b din Legea 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul

• ISTORICUL REVIZUIRILOR

Data	Revizuire
Octombrie 2001	➤ Modificarea paragrafului 42 al Anexei 1 ➤ Renumerotarea anexelor ➤ Revizuirea anexei 4 - „Fabricația gazelor medicinale” ➤ Noua anexă 13 – „Calificarea și validare” ➤ Noua anexă 14 - „Eliberarea parametrică” ➤ Revizuirea anexei 12 - „Fabricația produselor medicamentoase derivate din sânge sau plasmă umană” ➤ Eliminarea anexei 13 - „Produse homeopate” ➤ Modificarea glosarului
Iunie 2003	➤ Alinieri și completări în acord cu : - Directiva 2001/83/EC a Parlamentului și Consiliului European din 6 noiembrie 2001 instituind codul comunitar al medicamentelor de uz uman - Introducerea Anexei 15 - „Certificarea de către persoana calificată și eliberarea seriei” ➤ Introducerea Anexei 16 - „Reguli de bună practică de fabricație pentru substanțe farmaceutice active”
Septembrie 2006	➤ Alinieri și completări în acord cu : - Directiva Comunității Europene 2001/83/EC a Parlamentului și Consiliului European din 6 noiembrie 2001 instituind codul comunitar al medicamentelor de uz uman, în forma consolidată, transpusă în legislația

Data	Revizuire
	românească prin Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII - Medicamentul; - Directiva 2003/94/EC privind principiile și liniile directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman inclusiv cele pentru investigație clinică, transpusă în legislația românească prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 905/2006 ➤ Reorganizare în acord cu Ghidul de bună practică de fabricație european: Partea I - Cerințe de baza pentru medicamente, Partea a II-a - Cerințe de bază pentru substanțele active folosite ca materii prime și Anexe ➤ Introducerea Anexei 19 – „Probe de referință și contraprobe” ➤ Actualizarea Capitolului 1 – “Managementul Calității” ➤ Actualizarea Anexei 1 – „Fabricația medicamentelor sterile” ➤ Actualizarea Anexei 12 – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică” ➤ Renumerotarea Anexelor în acord cu Ghidul BPF al Uniunii Europene (UE)
Martie 2009	➤ Actualizarea Capitolului 1 – „Managementul Calității” (introducerea principiului de management al riscului în domeniul calității) ➤ Actualizarea Părții II – „Fabricația substanțelor farmaceutice active” (introducerea principiului de management al riscului în domeniul calității) ➤ Actualizarea Anexei 1 – „Fabricația medicamentelor sterile” ➤ Actualizarea Anexei 3 – „Fabricația medicamentelor radiofarmaceutice” ➤ Actualizarea Anexei 7 – „Fabricația medicamentelor de origine vegetală” ➤ Introducerea Anexei 20 – „Managementul riscului cu privire la calitate”
Septembrie 2010	➤ Modificarea Părții II - „Fabricația substanțelor farmaceutice active” ➤ Modificarea Anexei 6 – „Fabricația Gazelor medicinale” ➤ Modificarea Anexei 13 – „Medicamente pentru investigație clinică”
Martie 2012	➤ Modificarea Capitolului 4 – „Documentație” ➤ Modificarea Anexei 11 – „Sisteme computerizate” ➤ Modificarea Anexei 14 – „Fabricația medicamentelor derivate din sânge și plasmă umane”

Data	Revizuire
	➤ Introducerea părții a III-a – „Documente legate de BPF” ➤ Eliminarea Anexei 20 și introducerea sa în partea a III-a – „Managementul riscului în domeniul calității”
Februarie 2015	➤ Modificarea Capitolului 1 – „Managementul calității” ➤ Modificarea Capitolului 2 – „Personalul” ➤ Modificarea Capitolului 3 – „Localurile și echipamentele” ➤ Modificarea Capitolului 5 – „Fabricația” ➤ Modificarea Capitolului 6 – „Controlul calității” ➤ Modificarea Capitolului 7 – „Activitățile externalizate” ➤ Modificarea Capitolului 8 – „Reclamațiile, Neconformitățile de calitate și retragerea produsului” ➤ Modificarea Părții II – ”Cerințe de bază pentru substanțele active folosite ca materii prime”
Iulie 2015	➤ Modificarea Anexei 2 – „Fabricația substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice de uz uman” ➤ Modificarea Anexei 15 – „Calificarea și validarea” ➤ Introducerea în partea a III a următoarelor documente: - Ghidul privind evaluarea standardizată a riscurilor pentru identificarea bunelor practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman - Modelul pentru “confirmarea scrisă” pentru substanțe active utilizate la medicamente de uz uman exportate în Uniunea Europeană, în acord cu art. 7551 alin. 2 lit. b din Legea 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul

ANEXA 2

FABRICAȚIA SUBSTANȚELOR ACTIVE BIOLOGICE ȘI A MEDICAMENTELOR BIOLOGICE DE UZ UMAN

Domeniu

Metodele folosite pentru fabricarea substanțelor active biologice și medicamentelor biologice pentru uz uman constituie un factor critic în organizarea controlului corespunzător din partea autorității competente. Prin urmare, substanțele active biologice și medicamentele biologice pot fi definite în mare măsură în raport cu metodele lor de fabricație. Această anexă furnizează îndrumări privind întreaga gamă de substanțe active și medicamente definite ca „biologice”.

Această anexă este compusă din două părți principale:

- a) Partea A conține îndrumări suplimentare privind fabricația substanțelor active biologice și medicamentelor biologice, de la controlul loturilor sămânță și băncilor de celule până la activitățile finale și testare.
- b) Partea B conține îndrumări suplimentare privind anumite tipuri de substanțe active biologice și medicamente biologice.

Această anexă, împreună cu alte anexe ale Ghidului BPF oferă îndrumări suplimentare față de cele existente în Partea I și în Partea a II-a a Ghidului BPF. Domeniul acestei anexe tratează două aspecte:

- a) etapa de fabricație – pentru substanțele active biologice până la momentul imediat anterior sterilizării acestora, sursa primară de îndrumare o constituie Partea a II-a a Ghidului BPF. Pentru etapele ulterioare de fabricație ale produselor biologice, îndrumările se regăsesc în Partea I. tipul de produs – această anexă furnizează îndrumări pentru întreaga gamă de medicamente definite ca „biologice”.

Aceste două aspecte sunt evidențiate în Tabelul nr. 1; trebuie menționat că acest tabel este numai orientativ și nu își propune să descrie domeniul exact. Trebuie să se înțeleagă că, în acord cu tabelul corespondent din Partea a II-a a Ghidului BPF, nivelul de detaliu al BPF crește începând de la etapele incipiente din fabricația substanțelor active biologice către cele avansate, în condițiile respectării obligatorii și indiferent de caz a principiilor BPF. Includerea unor etape incipiente de fabricație în domeniul de aplicare al acestei anexe nu înseamnă că aceste etape vor fi supuse inspecției de rutină a autorităților.

Atunci când fabricația antibioticelor presupune etape biologice, deși acestea nu sunt definite ca medicamente biologice, îndrumările din această anexă se pot totuși folosi și pentru antibiotice. Îndrumările privind medicamentele

derivate din sânge sau plasmă umane fracționate se găsesc în Anexa 14 a Ghidului BPF, respectiv în Anexa 7 - pentru produsele din plante non-transgenice.

În anumite cazuri, pentru materiile prime se aplică altă legislație :

- a) țesuturi și celule folosite pentru produse fabricate industrial (ca medicamente): Directiva nr. 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31.03.2004 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru donarea, obținerea, controlul, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuția țesuturilor și a celulelor umane și Directiva nr. 2006/17/CE din 8.02.2006 pentru implementarea Directivei nr. 2004/26/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 31.03.2004 privind unele cerințe tehnice pentru donarea, procurarea și testarea țesuturilor și a celulelor umane se referă numai la donarea, procurarea și testarea acestora. Pentru unele tipuri de medicamente biologice (de ex., obținute prin „inginerie”¹), astfel de țesuturi și celule devin substanțe active biologice, în acel moment aplicându-li-se BPF și alte cerințe legislative în domeniul medicamentului.
- b) în cazul folosirii ca materii prime a sângelui sau componentelor din sânge pentru fabricarea medicamentelor pentru terapii avansate (MTA), Directiva nr. 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 27.02.2003 privind stabilirea standardelor de calitate și securitate pentru recoltarea, controlul, prelucrarea, stocarea și distribuirea sângelui uman și a componentelor sanguine și de modificare a Directivei 2001/83/CE stabilesc cerințele tehnice² pentru selecția donatorilor, recoltarea și testarea sângelui și componentelor din sânge.
- c) fabricația și controlul organismelor modificate genetic trebuie să respecte cerințele stabilite la nivel național și local. În conformitate cu Directiva nr. 2009/41/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 6.05.2009 privind utilizarea în condiții de izolare a microorganismelor modificate genetic, în unitățile în care se manipulează microorganisme modificate genetic trebuie stabilite măsuri adecvate de izolare și alte măsuri de protecție. În conformitate cu legislația națională, trebuie să se obțină avizul privind stabilirea și menținerea Nivelului de Siguranță Biologică adecvat, cu evitarea obligatorie a oricărui conflict cu cerințele BPF.

¹ Vezi art. 3.2 și 3.3 din Directiva Comisiei 2009/120/EC

² Ghid de bună practică, în curs de elaborare

TABELUL 1: Ghid orientativ privind activitățile de fabricație care fac obiectul Anexei

Tipul de material și sursa acestuia	Exemplu de produs	Aplicarea prevederilor prezentului ghid la etapele de fabricație (colorate în gri)			
1. Surse animale sau din plante: non-transgenice	Heparine, insuline, enzime, proteine, extracte de alergeni, MTA, imunoseruri	Recoltarea plantei, organului, țesutului sau fluidului ³	Tăierea, amestecarea și/sau procesarea inițială	Izolarea și purificarea	Formulare, umplere
2. Virusuri sau bacterii/ fermentație/ culturi de celule	Vaccinuri virale sau bacteriene; enzime, proteine	Stabilirea și menținerea băncii de celule primare ⁴ , băncii de celule de lucru, virus de sămânță primar, virus de sămânță de lucru	Cultura de celule și/sau fermentația	Inactivarea când este aplicabilă, izolarea și purificarea	Formulare, umplere
3. Biotehnologie-fermentație/culturi de celule	Produse recombinante, anticorpi monoclonali, alergene, vaccinuri, produse pentru terapii genice (vectori virali și non-virali, plasmide)	Stabilirea și menținerea băncii de celule primare, a băncii de celule de lucru, lotului de sămânță primar, lotului de sămânță de lucru	Cultura de celule și/sau fermentația	Izolarea și purificarea	Formulare, umplere
4. Surse animale: transgenice	Proteine recombinante, MTA	Bănci transgenice primară și de lucru	Creșterea, recoltarea ⁵	Izolarea, purificarea și modificarea	Formulare, umplere
5. Surse din plante:	Proteine recombinante,	Bănci transgenice		Extracția inițială,	Formulare, umplere

³ vezi secțiunea B1 pentru măsura în care se aplică BPF

⁴ vezi secțiunea privind "lotul de sămânță și sistemul de bancă de celule"

⁵ Pentru etapele de creștere, recoltare și procesare inițială în câmp deschis, se poate aplica Ghidul Comitetului pentru medicamente din plante (HMPC) privind "buna practică agricolă și de colectare pentru materii prime de origine vegetală" - EMEA/HMPC/246816/2005

transgenice	vaccinuri, alergene	primară și de lucru		izolarea, purificarea, modificarea	
6. Surse umane	Enzime, hormoni derivați din urină	Recoltarea fluidului ⁶	Amestecarea și/sau procesarea inițială	Izolarea și purificarea	Formulare, umplere
7. Surse umane și/sau animale	Terapie genică: celule modificate genetic	Donarea, procurarea și testarea țesutului/celulelor materii prime ⁷	Fabricația vectorului ⁸ , purificarea celulelor și procesarea	Modificarea ex-vivo a celulelor, stabilirea băncii de celule primare, a băncii de celule de lucru sau a stocului de celule	Formulare, umplere
	Terapia celulelor somatice	Donarea, procurarea și testarea țesutului/celulelor materii prime ⁷	Stabilirea băncii de celule primare,, a băncii de celule de lucru sau a stocului de celule	Izolarea celulelor, purificarea culturii, combinarea cu componente non-celulare	Formulare, combinare, umplere
	Produse obținute prin inginerie de țesuturi	Donarea, procurarea și testarea țesutului/celulelor materii prime ⁷	Procesare inițială, izolare și purificare, stabilirea băncii de celule primare, a băncii de celule de lucru, a stocului de celule primar	Izolarea celulelor, purificarea culturii, combinarea cu componente non-celulare	Formulare, combinare, umplere

Cerințele BPF se amplifică

⁶ Se aplică Principiile BPF, vezi textul explicativ la “Domeniul de aplicare”

⁷ În aceste etape, țesuturile și celulele umane trebuie să respecte Directiva nr. 2004/23/CE și directivele de implementare a acesteia

⁸ Când sunt vectori virali, principalele controale sunt similare celor aplicate pentru fabricarea virusului (rândul al doilea)

Principiu

Fabricația medicamentelor biologice implică anumite considerații specifice care decurg din natura produselor și proceselor. Modul de fabricație, control și administrare a medicamentelor biologice necesită precauții particulare.

Spre deosebire de fabricația medicamentelor convenționale, în care se folosesc tehnici chimice și fizice capabile de un înalt grad de constanță, fabricarea substanțelor active biologice și a medicamentelor biologice implică procese și materiale biologice, precum cultivarea de celule sau extragerea materialului biologic din organisme vii. Astfel de procese biologice pot manifesta variabilitate inerentă, astfel încât să determine variabilitatea gamei și naturii produselor secundare. Drept urmare, principiile de management al riscului privind calitatea sunt deosebit de importante pentru această clasă de materiale și trebuie utilizate pentru elaborarea strategiei de control pe parcursul tuturor etapelor de fabricație, astfel încât variabilitatea să fie redusă la minimum, la fel ca și posibilitatea de contaminare și contaminare încrucișată.

Având în vedere faptul că materialele și condițiile de procesare folosite în procesele de cultivare sunt destinate să creeze condiții favorabile creșterii anumitor celule și microorganisme, se favorizează astfel și creșterea contaminanților microbieni. În plus, multe produse sunt limitate în ceea ce privește capacitatea de a suporta o gamă largă de tehnici de purificare, în special cele menite să inactiveze sau să îndepărteze contaminanții virali. Modul de concepere a proceselor, echipamentelor, unităților, utilităților, condițiile de preparare și adăugare a soluțiilor tampon și a reactivilor, prelevarea și instruirea operatorilor sunt elemente cheie pentru reducerea la minimum a unor astfel de cazuri de contaminare.

Specificațiile produselor (cum sunt cele din monografiile compendiale, autorizațiile de punere pe piață – APP – și autorizațiile de studiu clinic) vor determina dacă și până la ce etapă substanțele și materialele pot avea un nivel definit al încărcăturii microbiene sau trebuie să fie sterile. În mod asemănător, fabricația trebuie să fie consecventă cu alte specificații stabilite în ghidurile privind APP sau autorizațiile de studiu clinic (de ex., numărul de generații – dublări, pasaje – între lotul sămânță sau banca de celule).

Pentru materialele biologice care nu pot fi sterilizate (de ex., prin filtrare), procesarea trebuie efectuată aseptice, pentru a reduce la minimum pătrunderea contaminanților. Când sunt disponibile, trebuie consultate ghidurile CHMP privind validarea unor metode specifice de fabricație, de ex., îndepărtarea sau inactivarea virusurilor. Riscul de contaminare accidentală și de contaminare încrucișată poate fi redus semnificativ prin aplicarea unor controale și monitorizări adecvate ale mediului înconjurător și, când este posibil, a sistemelor de curățare și sterilizare in-situ, precum și prin utilizarea de sisteme închise. Controlul medicamentelor biologice

implică de obicei tehnici analitice biologice cu variabilitate mai mare decât determinările fizico-chimice. Prin urmare, este foarte important un proces de fabricație robust, controalele in-process căpătând o importanță deosebită în fabricația substanțelor biologice active și a medicamentelor biologice.

Medicamentele biologice care conțin țesuturi sau celule umane, precum unele MTA, trebuie să respecte cerințele Directivei nr. 2004/23/CE și ale Directivei nr. 2006/17/CE. În acord cu prevederile Directivei nr. 2006/86/CE din 24.10.2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la cerințele de trasabilitate, notificarea reacțiilor și a incidentelor adverse grave, precum și la anumite cerințe tehnice pentru codificarea, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane, recoltarea și testarea trebuie efectuate conform unui sistem de calitate adecvat, ale cărui standard și specificații sunt definite în Anexa⁹ acestei directive. În plus, se aplică cerințele privind trasabilitatea stipulate de Directiva nr. 2006/86/CE din 24.10.2006 de punere în aplicare a Directivei 2004/23/CE a Parlamentului European și a Consiliului cu privire la cerințele de trasabilitate, notificarea reacțiilor și a incidentelor adverse grave, precum și la anumite cerințe tehnice pentru codificarea, prelucrarea, conservarea, stocarea și distribuirea țesuturilor și a celulelor umane, pornind de la donator (cu păstrarea confidențialității privind donatorul), trecând prin etapele parcurse la centrul de țesuturi, intrând mai departe sub incidența legislației privind medicamentul, până la instituția unde este utilizat produsul.

Substanțele active biologice și medicamentele biologice trebuie să respecte ultima versiune a Notei - Ghid privind minimizarea riscului de transmitere a agenților encefalopatiei spongiforme animale, prin intermediul medicamentelor de uz uman sau veterinar.

PARTEA A. GHID GENERAL

Personal

1. Întregul personal (inclusiv cel cu atribuții de curățenie, întreținere sau control al calității) folosit în zonele în care se fabrică și se testează substanțe active biologice și medicamente biologice trebuie să primească instruire specifică produselor fabricate și activității proprii, care să includă măsuri specifice de siguranță pentru protecția produsului, personalului și mediului. Personalul trebuie reinstruit periodic.
2. Pentru siguranța produsului, trebuie avută în vedere starea de sănătate a personalului. Când este necesar, personalul angajat în producție, întreținere, testare și îngrijirea animalelor (și inspectorii) trebuie vaccinat cu vaccinuri specifice corespunzătoare iar starea de sănătate a acestora trebuie controlată

⁹ Ghid de bună practică, în curs de elaborare

periodic.

3. În caz de apariție a oricărei modificări a stării de sănătate a unui membru al personalului, care poate influența negativ calitatea produsului, activitatea respectivei persoane în zona de fabricație trebuie întreruptă, cu păstrarea înregistrărilor relevante. Fabricarea vaccinului BCG și a produselor tuberculinice trebuie restricționată la personal monitorizat atent prin controale periodice ale stării imunologice sau prin control radiologic pulmonar. Monitorizarea sănătății personalului trebuie să fie proporțională cu riscul, iar pentru personalul implicat în activități cu organisme periculoase trebuie obținut avizul medicului.
4. În situațiile care necesită reducerea la minimum a posibilității de contaminare încrucișată, trebuie impuse restricții privind circulația personalului (inclusiv pentru personalul de la controlul calității, întreținere și curățenie), pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea. În general, circulația personalului trebuie interzisă din zonele cu posibilitate de expunere la microorganisme vii, microorganisme modificate genetic, toxine sau animale, către zone unde sunt manipulate alt produse, produse inactivate sau diferite alte organisme. Dacă o astfel de circulație este inevitabilă, se vor lua măsuri de decontaminare, pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea.

Localuri și echipamente

5. În cadrul strategiei de control, gradul de control al mediului înconjurător din punctul de vedere al contaminării cu particule și al contaminării microbiene a spațiilor de fabricație, trebuie adaptat substanței active, produsului intermediar sau finit și etapelor de fabricație, având în vedere eventualul nivel de contaminare al materiilor prime și riscul pentru produs. Când se recomandă, urmare a aplicării procesului de management al riscului privind calitatea, programul de monitorizare a mediului înconjurător trebuie suplimentat prin includerea unor metode de detectare a prezenței microorganismelor specifice (de ex., organisme gazdă, ciuperci, mucegaiuri, anaerobi etc.).
6. Unitățile de fabricație și depozitare, precum și procesele și clasificările de mediu aferente trebuie proiectate astfel încât să prevină contaminarea produselor. În ciuda faptului că evidențierea contaminării este mai probabilă în timpul proceselor precum fermentația și cultura de celule, prevenirea contaminării este de preferat detectării și îndepărtării. În cazul proceselor care nu se efectuează în sistem închis, produsul fiind astfel expus mediului înconjurător din cameră (de ex., în timpul adăugării de substanțe auxiliare, medii, soluții tampon, gaze sau în timpul manipulărilor din fabricația MTA),

trebuie instituite măsuri de control, inclusiv din punct de vedere tehnic și al mediului, bazate pe principiile de management al riscului privind calitatea. La selecția cascadei de clasificare a mediului și a controalelor asociate, principiile de management al riscului privind calitatea trebuie să aibă în vedere principiile și ghidurile descrise în secțiunile relevante din Anexa 1¹⁰ la Ghidul BPF.

7. Trebuie folosite zone de producție dedicate pentru manipularea celulelor vii capabile să persiste în mediul înconjurător fabricației. Pentru fabricarea organismelor patogene (de ex., nivel de biosiguranță 3 sau 4), trebuie folosite zone de producție dedicate.
8. Se poate accepta fabricarea mai multor produse în aceleași localuri, în situația existenței unei strategii eficiente de control pentru prevenirea contaminării încrucișate, care să includă următoarele considerente și măsuri sau echivalentele acestora (corespunzătoare tipurilor de produse implicate):
 - a) cunoașterea caracteristicilor esențiale ale tuturor celulelor, organismelor și ale oricăror agenți externi din același local de fabricație (de ex., patogenicitate, detectabilitate, persistență, posibilitatea de inactivare).
 - b) în cazul în care producția este constituită din mai multe serii mici din materii prime diferite (de ex., produse pe bază de celule), decizia de acceptare a desfășurării de activități simultane în timpul dezvoltării strategiei de control trebuie să țină cont de factori precum starea de sănătate a donatorilor și riscul pierderii totale a produsului provenit de la pacienți sau destinat acestora.
 - c) pătrunderea organismelor vii și a sporilor în zone sau echipamente adiacente se previne luând în considerare toate căile posibile de contaminare încrucișată și folosind componente de unică folosință și măsuri tehnice precum sistemele închise.
 - d) instituirea de măsuri de control pentru îndepărtarea organismelor și sporilor înainte de următorul ciclu de fabricație a altor produse, care să țină cont și de sistemul de încălzire, ventilație și aer condiționat (IVAC). Curățarea și decontaminarea de organisme și spori trebuie validate.
 - e) în cazul microorganismelor capabile să persiste în mediul de fabricație și când există metode de monitorizare, monitorizarea specifică a mediului înconjurător pentru microorganismul fabricat se face în zonele adiacente, în timpul fabricației și după încheierea curățării și decontaminării. Trebuie acordată atenție riscului pe care îl prezintă folosirea anumitor echipamente de monitorizare (de ex., pentru monitorizarea particulelor non-viabile) în zonele în care se

¹⁰ Deși titlul Anexei 1 se referă la fabricația de medicamente sterile nu se intenționează forțarea fabricației de produse sterile în etape în care o încărcătură microbiană redusă este adecvată și autorizată. Utilizarea sa este deoarece este singura îndrumare în BPF pentru toate zonele de fabricație clasificate, inclusiv pentru gradele D și C.

manipulează organisme vii sau generatoare de spori.

f) circulația în cadrul acestor zone a produselor, echipamentelor, echipamentelor auxiliare (de ex., pentru calibrare sau validare) și articolelor de unică folosință, sau îndepărtarea acestora din astfel de zone trebuie să se facă astfel încât să se prevină contaminarea altor zone, a altor produse sau a diferitelor faze în care se află produsul (de ex., să se prevină contaminarea produselor inactivate sau a anatoxinelor cu produsele neinactivate.

g) fabricația în regim de campanie

9. Pentru operațiile finale (secundare)¹¹, necesitatea de localuri dedicate depinde de elementele prezentate mai sus, la care se adaugă considerații suplimentare, precum particularitățile medicamentului biologic și caracteristicile altor produse, inclusiv ale celor ne-biologice, din aceleași localuri. Ca măsuri de control pentru operațiile finale se mai poate recurge, în funcție de necesități, și la operații specifice de adăugare/completare, viteze de amestecare, control al timpului și temperaturii, limitarea expunerii la lumină, izolare și proceduri de curățare în caz de scurgeri.
10. Măsurile și procedurile necesare pentru izolare (pentru siguranța mediului și a operatorilor) trebuie să nu vină în contradicție cu măsurile și procedurile aplicate în legătură cu calitatea produsului.
11. Unitățile de tratare a aerului trebuie proiectate, construite și întreținute astfel încât să se reducă la minimum riscul de contaminare încrucișată între diferite zone de fabricație; poate fi necesar ca unitățile de tratare a aerului să fie specifice pentru o anumită zonă. Pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea, trebuie acordată atenție utilizării sistemelor care funcționează numai cu aer proaspăt (fără recircularea aerului).
12. Pentru prepararea produselor sterile se folosesc zone cu presiune pozitivă; în anumite zone, pentru evitarea răspândirii germenilor, se acceptă însă presiunea negativă, în faza expunerii germenilor patogeni. În cazul în care, pentru procesarea aseptică a materialelor cu riscuri speciale (de ex. germeni patogeni) se folosesc zone sau cabinetele de siguranță cu presiune negativă, acestea trebuie înconjurate de o zonă curată cu grad adecvat de puritate a aerului și presiune pozitivă. Astfel de cascade de presiune trebuie clar definite și monitorizate continuu cu alarme stabilite corespunzătoare.
13. Echipamentele folosite pe durata manipulării microorganismelor și celulelor vii, inclusiv cele folosite pentru prelevare, trebuie proiectate astfel încât să prevină orice contaminare în timpul procesării.

¹¹ Formulare, umplere și ambalare

14. Spațiul primar de izolare¹² trebuie proiectat și testat periodic astfel încât să asigure prevenirea eliberării agenților biologici în mediul de lucru imediat înconjurător.
15. Când este posibil, trebuie utilizate sisteme de curățare la locul de amplasare („in place”) și sterilizare la locul de amplasare („in place”). Valvele recipientelor de fermentație trebuie să fie complet sterilizabile cu vapori de apă.
16. Filtrele-ventil de aer trebuie să fie hidrofobe și validate pentru durata de funcționare respectivă proiectată, cu efectuarea de teste de integritate la intervale adecvate, pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea.
17. Sistemele de evacuare trebuie proiectate în mod corespunzător în vederea unei neutralizări sau decontaminări eficiente a efluenților, pentru a reduce la minimum riscul de contaminare încrucișată. Pentru reducerea la minimum a riscului de contaminare a mediului extern, trebuie respectate prevederile legale naționale, conform gradului de risc pentru sănătate prezentat de tipul de material biologic eliminat.
18. Datorită variabilității produselor sau proceselor biologice, materiile prime critice/relevante (de ex., mediile de cultură și soluțiile tampon) trebuie măsurate sau cântărite în cursul procesului de fabricație. În astfel de cazuri, în zona de fabricație se pot păstra cantități mici din aceste materii prime pe perioade specificate, pe baza unor criterii definite precum durata fabricației seriei sau a campaniei.

Animale

19. Pentru fabricarea unor medicamente biologice se folosesc diverse specii de animale. Acestea pot fi împărțite în 2 tipuri de surse, după cum urmează:
 - a) grupuri de animale vii: de ex., pentru: vaccin antipolio (maimuțe), seruri antivenin de șarpe, ser antitetanic (cai, oi și capre), alergeni (pisici), vaccin antirabic (iepuri, șoareci și hamsteri) și produse transgenice (capre, vaci) .
 - b) țesuturi și celule derivate de la animale moarte, obținute în centre precum abatoarele: de ex., celulele xenogenice din țesuturile și celulele animalelor, celulele nutritive care susțin creșterea unor MTA, sursele folosite de abatoare pentru enzime, anticoagulante și hormoni (oi și porci).În plus, animalele se pot folosi și pentru controlul calității, în teste de puritate clasice (de ex., pirogenitate) sau specifice celor mai multe seruri și vaccinuri, de exemplu vaccin antipertussis (șoareci), pirogenitate (iepuri), vaccin antiBCG (cobai).
20. În plus față de respectarea reglementărilor privind transmiterea encefalopatiei spongiforme (TES), trebuie instituit un program continuu de

¹² Pentru definiția termenului „izolare”, vezi Glosarul principal al Ghidului BPF,

monitorizare și înregistrare a altor agenți accidentali de interes (zoonoze, boli ale animalelor sursă). Pentru stabilirea unor astfel de programe, trebuie solicitată consultanță de specialitate. Cazurile de apariție la animalele sursă/donatoare a unor probleme de sănătate trebuie investigate din punctul de vedere al adecvării acestor animale și a animalelor de contact, în vederea utilizării în continuare (pentru fabricație, ca surse de materii prime și de start, în controlul calității și al testelor de siguranță), deciziile în acest sens trebuind documentate. Informațiile pe care se fundamentează procesul de luare a deciziilor referitoare la caracterul adecvat, de continuitate, al substanței active biologice sau al medicamentului pentru fabricarea căruia se utilizează surse animale ca materie primă sau material de start trebuie să rezulte dintr-o procedură retrospectivă. Acest proces de luare a deciziilor poate consta din re-testarea contraprobelor din recoltările anterioare de la același animal donator (dacă este cazul), pentru stabilirea ultimei donări negative. Perioada de întrerupere a administrării agenților terapeutici utilizați pentru tratarea animalelor sursă/donatoare trebuie susținută cu documente și utilizată pentru decizia de îndepărtare a acestor animale din program pentru anumite perioade.

21. Atenție deosebită trebuie acordată prevenirii și monitorizării cazurilor de infecții la animalele sursă/donatoare, măsurile luate în acest sens putând viza aprovizionarea cu animale, unitățile în care se efectuează îngrijirea acestora, modalitățile de îngrijire, procedurile de biosecuritate, regimurile de testare, controlul așternuturilor pentru animale și al furajelor. Acest lucru prezintă relevanță deosebită în cazul animalelor lipsite de anumiți agenți patogeni, care trebuie să îndeplinească cerințele monografiilor din Farmacopeea Europeană (FE). Pentru alte categorii de animale (de exemplu, turme sau cirezi sănătoase), trebuie definite condițiile din spațiile de cazare și condițiile de monitorizare a stării de sănătate.
22. Pentru produsele fabricate pe baza unor animale transgenice, trebuie respectată trasabilitatea în ceea ce privește crearea acestor animale pornind de la animalele sursă.
23. Trebuie să se țină cont de prevederile Directivei Consiliului 86/609/CEE a Consiliului privind armonizarea 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 în ceea ce privește cerințele privitoare la spațiile de cazare, îngrijire și carantină a animalelor. Adăposturile pentru animalele folosite în fabricația și controlul substanțelor active biologice și ale medicamentelor trebuie separate de zonele de fabricație și control.
24. În cazul diferitelor specii de animale, trebuie definite, monitorizate și înregistrate criterii de bază, printre care se pot enumera vârsta, greutatea și starea de sănătate a animalelor.

25. Animalele, agenții biologici și testele efectuate trebuie să facă obiectul unui sistem de identificare pentru prevenirea oricărui risc de confuzie și pentru controlul tuturor riscurilor identificate.

Documentație

26. Pentru realizarea unui nivel corespunzător de control inclusiv al calității microbiologice, specificațiile pentru materiile prime și materialele de start pot necesita documentație suplimentară privind sursa, originea, lanțul de distribuție, metoda de fabricație și controalele efectuate.
27. Există anumite tipuri de produse, în special celulele somatice în contextul fabricării MTA, care pot necesita definirea specifică a materialelor care pot constitui o serie. În cazul materialelor autologesau provenite de la donator compatibil, produsul fabricat trebuie considerat ca fiind o serie.
28. În cazul utilizării donatorilor umani de celule sau țesuturi, este necesară trasabilitate completă pornind de la materialele de start și materiile prime, cu referire inclusiv la toate substanțele care au venit în contact cu celulele sau țesuturile respective și până la confirmarea de primire a produselor în punctul de utilizare, cu păstrarea în același timp a confidențialității informațiilor privind sănătatea¹³ și respectarea vieții private a persoanei. Înregistrările trasabilității¹⁴ trebuie păstrate timp de 30 ani de la data de expirare a medicamentului. Atenție deosebită trebuie acordată păstrării trasabilității medicamentelor cu utilizare specială, precum celulele provenite de la donator compatibil. În cazul utilizării ca materiale de start sau materii prime în procesul de fabricație a medicamentelor, componentelor din sânge li se aplică prevederile Directivei 2002/98/CE a Comisiei și Directivei 2005/61/CE a Consiliului din 30 septembrie 2005 de punere în aplicare a Directivei 2002/98/CE a Parlamentului European și a Consiliului în ceea ce privește cerințele de trasabilitate și notificarea reacțiilor și evenimentelor adverse grave. Pentru MTA, cerința de trasabilitate cu privire la celule umane, inclusiv la celule hematopoietice, trebuie să respecte principiile prevăzute de Directivele 2004/23/CE și 2006/86/CE. Măsurile necesare pentru realizarea trasabilității și a perioadei de retenție trebuie să facă obiectul unor acorduri tehnice între părțile responsabile.

Fabricație

29. Având în vedere variabilitatea inerentă a multor substanțe biologice active și medicamente biologice, în cadrul analizei calității produsului trebuie

¹³ Vezi art.15 din Regulamentul nr. 1394/ 2007.

¹⁴ Pentru informații suplimentare referitoare la trasabilitatea MTI de investigație, vezi ENTR/F/2/SF/dn D(2009) 35810, 'Recomandări detaliate privitoare la Buna Practică de Studiu Clinic specific domeniului medicamentelor pentru terapii avansate'.

reevaluați pașii stabiliți în scopul optimizării robusteții proceselor prin reducerea variabilității lor și consolidarea reproductibilității la nivelul diferitelor etape ale ciclului de viață al produsului, precum proiectarea procesului.

30. Întrucât condițiile de cultivare, mediile și reactivii sunt stabiliți în vederea promovării creșterii celulelor sau organismelor microbiene, de obicei, în stare axenică, atenție deosebită trebuie acordată în cadrul strategiei de control pentru asigurarea de măsuri solide de prevenire sau reducere la minimum a posibilității de apariție a unor încărcături microbiene nedorite și a unor metaboliți și endotoxine asociate. În cazul MTA pe bază de celule, la care seriile de fabricație sunt mici, în mod frecvent, controlul riscului de contaminare încrucișată între preparatele celulare de la diferiți donatori cu diferite stări de sănătate, trebuie să se desfășoare în conformitate cu proceduri și cerințe definite.

Materii prime și materiale de pornire

31. Sursa, originea și calitatea materiilor prime și materialelor de start de origine biologică (de ex., agenți crioprotectori, celule nutritive, reactivi, medii de cultură, soluții tampon, ser, enzime, citokine, factori de creștere) trebuie clar definite. Atunci când testele necesare durează mult timp, poate fi permisă procesarea materiilor prime înainte ca rezultatele testelor să fie disponibile. În asemenea cazuri, riscul utilizării unor materiale posibil compromise, precum și posibilul impact al acestui risc asupra altor serii trebuie cunoscut și evaluat conform principiilor de management al riscului privind calitatea. În astfel de cazuri, eliberarea produsului finit este condiționată de obținerea unor rezultate satisfăcătoare la testele respective. Identificarea tuturor materialelor de start trebuie să respecte cerințele corespunzătoare etapei de fabricație. Recomandări suplimentare privind medicamentele biologice se pot găsi în Partea I și Anexa 8, în timp ce Partea a II-a furnizează recomandări referitoare la substanțele active biologice.
32. Trebuie să se evalueze riscul de contaminare a materialelor de start și materiilor prime în timpul circulației acestora în cadrul lanțului de aprovizionare, cu accent deosebit pe TES. Materialele (precum mediile utilizate în experimentele de simulare a umplerii cu medii de cultură și lubrifianții care pot intra în contact cu produsul) care vin în contact direct cu echipamentele de fabricație sau cu produsul trebuie, de asemenea, avute în vedere.
33. Având în vedere faptul că riscul determinat de contaminare și consecințele asupra produsului finit sunt aceleași indiferent de etapa de fabricație, stabilirea unei strategii de control pentru protejarea produsului, precum și prepararea soluțiilor, sistemelor tampon și a altor adaosuri trebuie să se

bazeze pe principiile și recomandările cuprinse în secțiunile corespunzătoare din Anexa 1. Controalele necesare pentru asigurarea calității materialelor de start și materiilor prime și controlul procesului de fabricație aseptică capătă o importanță sporită, în special în cazul medicamentelor/produselor pe bază de celule, la care, în general, sterilizarea finală nu este posibilă, iar capacitatea de eliminare a produselor microbiene secundare este limitată,. În cazul în care autorizația de punere pe piață sau autorizația de studiu clinic prevede un tip și nivel admisibil de încărcătură microbiană, ca, de exemplu, în etapa de substanță activă, strategia de control trebuie să conțină mijloacele de menținere a acestei încărcături în limitele specificate.

34. Atunci când este necesară sterilizarea materiilor prime, aceasta trebuie efectuată, ori de câte ori este posibil, prin căldură. Când este necesar, pentru inactivarea materialelor biologice se pot folosi și alte metode corespunzătoare (de ex., iradierea și filtrarea).
35. Reducerea încărcăturii microbiene asociată cu procurarea de țesuturi și celule vii poate necesita utilizarea altor măsuri, precum antibiotice în etapele de început ale fabricației. Se recomandă evitarea acestei măsuri precum și justificarea solidă a utilizării unor astfel de măsuri în caz de nevoie; acestea trebuie eliminate din procesul de fabricație în etapa specificată în autorizația de punere pe piață sau autorizația de studiu clinic.
36. În cazul țesuturilor și celulelor umane utilizate ca materiale de start pentru medicamente biologice:
 - (a) procurarea, donarea și testarea acestora în UE este reglementată prin Directiva 2004/23/CE și directivele Comisiei de implementare a prevederilor acesteia. Astfel de unități de furnizare de pe teritoriul UE trebuie să dețină aprobările necesare ale autorității competente naționale în temeiul respectivei directive, care trebuie verificate în cadrul procesului de management al furnizorului de materiale de pornire.
 - (b) în cazul importului din țări terțe a unor astfel de celule sau țesuturi umane, acestea trebuie să respecte prevederi echivalente standardelor comunitare de calitate și siguranță, conform celor menționate în Directiva 2004/23 /CE. Prevederile referitoare la trasabilitate și raportarea reacțiilor și evenimente adverse grave se pot găsi în Directiva 2006/86/CE.
 - (c) pot exista anumite situații în care procesarea celulelor și țesuturilor folosite ca materiale de start pentru fabricația medicamentelor biologice se efectuează la centre de țesuturi, ca, de exemplu operația de obținere a primelor linii de celule, sau a primelor bănci de celule înainte de crearea unei Bănci de Celule Primare. Astfel de etape de procesare intră în domeniul de aplicare al Directivei 2004/23/CE, care cuprinde prevederi referitoare la necesitatea existenței unei Persoane responsabile (PR).
 - (d) țesuturile și celulele sunt eliberate de către PR la nivelul centrului de țesuturi înainte de expediere către fabricantul de medicament, după care se aplică

controalele obișnuite specifice materialelor de start pentru medicamente. Rezultatele testelor efectuate asupra tuturor țesuturilor/celulelor furnizate de centrul de țesuturi trebuie puse la dispoziția fabricantului de medicament. Aceste informații trebuie utilizate în vederea luării deciziilor privind segregarea și depozitarea adecvate a materialelor. În cazurile în care fabricația trebuie începută înainte de primirea rezultatelor testelor de la centrul respectiv de țesuturi, țesuturile și celulele pot fi expediate fabricantului de medicament cu condiția să existe controale pentru prevenirea contaminării încrucișate cu țesuturi și celule eliberate de către PR în cadrul centrului de țesuturi.

- (e) transportul țesuturilor și celulelor umane către unitatea de fabricație trebuie controlat printr-un acord scris între părțile responsabile. Unitățile de fabricație trebuie să dispună de documente justificative care să demonstreze respectarea condițiilor de depozitare și transport prevăzute.
- (f) cerințele de trasabilitate de la centrele de țesuturi până la destinatar(i) și invers trebuie respectate în continuare, inclusiv cu referire la materialele care intră în contact cu celulele sau țesuturile respective.
- (g) între părțile responsabile (de exemplu, fabricanți, centre de țesuturi, sponsori, DAPP) trebuie să existe un acord tehnic care să definească sarcinile fiecărei părți, inclusiv ale Persoanei Responsabile și ale Persoanei Calificate.

37. În ceea ce privește terapia genică¹⁵:

- (a) pentru produsele care constau din vectori virali, materialele de start sunt componentele din care se obține vectorul viral, adică virusul de sămânță primar sau plasmidele utilizate la transfecția celulelor de împachetare și a băncii de celule primară a liniei celulare de împachetare.
- (b) pentru produsele care constau din plasmide, vectori non-virali și micro-organisme modificate genetic altele decât virusuri sau vectori virali, materialele de start le constituie componentele utilizate pentru obținerea celulei producătoare, respectiv plasmida, bacteriile gazdă și banca de celule primară a celulelor microbiene recombinante.
- (c) pentru celulele modificate genetic, materialele de start sunt componentele utilizate pentru obținerea celulelor modificate genetic, adică materialele de start pentru fabricarea vectorului și a preparatelor celulare umane sau animale.
- (d) principiile BPF se aplică de la sistemul de banci utilizat pentru fabricarea vectorului sau plasmidei utilizate pentru transferul genetic.

38. În situația utilizării în procesul de fabricație a celulelor umane sau animale cu rol de celule nutritive, trebuie prevăzute controale adecvate privind aprovizionarea, testarea, transportul și păstrarea, inclusiv controlul respectării prevederilor Directivei 2004/23.

¹⁵ Pentru detalii, vezi capitolul 3.2, Partea IV din Anexa I la Directiva 2001/83/EC.

Lot de sămânță și sistem de bancă de celule

39. În vederea prevenirii apariției de modificări nedorite ale proprietăților ca urmare a unor subcultivări repetate sau generații multiple, fabricația medicamentelor biologice obținute prin cultivare microbiană, cultură celulară sau propagarea celulelor în embrioni sau animale trebuie să se bazeze pe un sistem de loturi de sămânță primar, de lucru și/sau bănci de celule. Astfel de sisteme nu sunt aplicabile tuturor tipurilor de MTA.
40. Numărul de generații (dublări, pasaje) între lotul de sămânță sau banca de celule, substanța activă biologică și produsul finit trebuie să fie în concordanță cu cel din dosarul de autorizare de punere pe piață sau de autorizare a studiului clinic.
41. În cadrul activității de gestionare a ciclului de viață al produsului, crearea loturilor de sămânță și a băncilor de celule, inclusiv a generațiilor primare și de lucru, trebuie realizată în condiții pentru care trebuie să existe documente doveditoare. Acestea se referă și la un mediu controlat adecvat de protejare a lotului de sămânță și băncii de celule și a personalului care o manipulează. În cursul stabilirii lotului de sămânță și a băncii de celule, nu trebuie manevrat simultan nici un alt material viu sau infecțios (de ex., virusuri, linii celulare sau tulpini de celule) în aceeași zonă ori de către aceleași persoane. În etapele anterioare obținerii lotului de sămânță primar sau băncii de celule primare, în care se pot aplica numai principiile BPF, trebuie să existe documente care să susțină trasabilitatea, inclusiv aspecte asociate cu componentele utilizate în cursul dezvoltării, cu posibil impact asupra siguranței produsului (de ex., reactivi de origine biologică) de la achiziția inițială și dezvoltarea genetică, dacă este cazul. În cazul vaccinurilor, se aplică cerințele monografiei FE 2005; 153 „Vaccinuri de uz uman”.
42. Ulterior stabilirii băncilor de celule primară și de lucru precum și a loturilor de sămânță primar și de lucru, trebuie aplicate proceduri de carantină și eliberare, care trebuie să includă caracterizarea corespunzătoare și testarea adecvată în vederea identificării contaminanților. Menținerea caracterului adecvat în vederea folosirii trebuie demonstrată în continuare prin consecvența caracteristicilor și calității seriilor succesive de produs. Stabilitatea și recuperarea loturilor de sămânță și a băncilor trebuie susținute cu documente, iar înregistrările trebuie menținute astfel încât să permită evaluarea tendințelor.
43. Loturile de sămânță și băncile de celule trebuie stocate și folosite astfel încât să se reducă la minim riscurile de contaminare (ca, de ex., stocate în atmosferă de vapori de azot lichid, în recipiente sigilate) ori alterare. Trebuie instituite măsuri de control al stocării diferitelor loturi de sămânță și/sau celule în aceeași zonă sau echipament, în vederea evitării confuziei și ținând cont de natura infecțioasă a materialelor, pentru prevenirea contaminării

încrucișate.

44. Medicamentele pe bază de celule sunt deseori obținute pornind de la un stoc de celule obținut dintr-un număr limitat de pasaje. Spre deosebire de sistemul pe două niveluri, constituit din bănci de celule primare și bănci de celule de lucru, numărul de cicluri de fabricație pornind de la un stoc de celule este limitat de numărul de părți alicote obținute după multiplicare și nu acoperă întregul ciclu de viață al produsului. Modificările stocului de celule trebuie incluse într-un protocol de validare.
45. Containerele de păstrare trebuie închise etanș, etichetate clar și păstrate la temperatură corespunzătoare. Trebuie păstrat un inventar al stocului. Temperatura de păstrare trebuie înregistrată continuu iar, în cazul utilizării de azot lichid, nivelul acestuia trebuie monitorizat. Orice abatere de la limitele stabilite și acțiunile corective și preventive întreprinse trebuie înregistrate.
46. În vederea reducerii la minimum a riscului pierderii totale, se recomandă scindarea stocurilor și depozitarea părților scindate în locații diferite. Asigurarea respectării prevederilor de mai sus se realizează prin măsuri de control al acestor locații.
47. Condițiile de stocare și manipulare a stocurilor de celule trebuie gestionate conform aceluiași proceduri și parametri. În cazul îndepărtării din sistemul de management al lotului de sămânță/băncii de celule, recipientele nu trebuie returnate în stoc.

Principii de operare

48. Managementul schimbării trebuie să țină cont, periodic, de efectele schimbării (ca, de ex., modificările operate la nivelul proceselor), inclusiv de cele cumulative, asupra calității, siguranței și eficacității produsului finit.
49. Este necesară identificarea, validarea, documentarea și demonstrarea menținerii parametrilor operaționali / de proces critici/altor parametri de intrare.
50. Strategia de control privind introducerea materialelor și articolelor în zonele de producție trebuie să se bazeze pe principiile de management în domeniul riscului privind calitatea. În cazul proceselor aseptice, intrarea într-o zonă curată sau într-o zonă curată/izolată a materialelor și articolelor stabile la căldură trebuie să se facă, de preferință, printr-un autoclav sau etuvă cu uși la ambele capete. Materialele și articolele instabile la căldură trebuie să intre printr-un sas cu sistem de interblocare a ușilor, unde sunt supuse unor proceduri eficiente de dezinfecție a suprafețelor. În altă parte, sterilizarea articolelor și materialelor este acceptabilă cu condiția ca acestea să fie înfășurate în mai multe straturi protectoare, corespunzătoare etapelor în care sunt introduse în zona curate și cu condiția să fie introduse printr-un sas în care se iau măsuri corespunzătoare de dezinfecție a suprafețelor.

51. Trebuie să se demonstreze că proprietățile mediilor de cultură privind promovarea creșterii sunt adecvate utilizării lor. Dacă este posibil, mediile trebuie sterilizate la locul utilizării („in situ”) Când este posibil, pentru adăugarea de rutină în fermentatoare a gazelor, mediilor, acizilor sau bazelor, a agenților antispumare trebuie să se utilizeze filtre sterilizante montate în serie.
52. Adăugarea materialelor sau culturilor în fermentatoare și alte recipiente și prelevarea probelor trebuie efectuate în condiții controlate atent pentru prevenirea contaminării. Când are loc adăugarea materialelor sau recoltarea de probe, trebuie să se acorde atenție conectării corecte a recipientelor. Poate fi necesară monitorizarea continuă a unor procese de fabricație (de ex. fermentația), iar datele respective trebuie să facă parte din înregistrările seriei. Când se utilizează o cultură continuă, trebuie să se acorde atenție cerințelor de control al calității specifice acestui tip de metodă de fabricație.
53. Centrifugarea și amestecarea produselor poate conduce la formarea de aerosoli, ceea ce impune izolarea unor astfel de activități pentru a preveni contaminarea încrucișată.
54. În caz de scurgeri accidentale, în special ale organismelor vii, trebuie acționat rapid și în siguranță. Pentru fiecare organism sau grup de organisme înrudite trebuie să fie disponibile măsuri de decontaminare calificate. Atunci când sunt implicate tulpini ale unor specii diferite ale unei singure bacterii sau ale unor virusuri foarte asemănătoare, procesul de decontaminare poate fi validat cu o tulpină reprezentativă, dacă nu există motive să se creadă că pot exista variații semnificative privind rezistența lor față de agentul (agenții) implicat (implicați).
55. Dacă sunt contaminate în mod evident, de scurgeri sau aerosoli, sau prin intermediul unui organism potențial periculos, materialele de fabricație și control, inclusiv documentele, trebuie dezinfectate adecvat sau informațiile trebuie transferate în exterior prin alte mijloace.
56. În cazurile în care în timpul fabricației se efectuează o inactivare virală ori o acțiune de îndepărtare a unui virus, trebuie să se ia măsuri de evitare a riscului recontaminării produselor tratate de către produsele netratate.
57. În cazul produselor care sunt inactivate prin adăugarea unui reactiv (de ex. microorganisme, în cursul fabricației unui vaccin), procesul trebuie să asigure inactivarea completă a organismului viu. Pe lângă amestecarea temeinică a culturii și a agentului de inactivare, trebuie să se acorde atenție contactului dintre produse și suprafețele de contact expuse la cultura vie și, când este cazul, transferului într-un alt vas.
58. O largă varietate de echipamente este folosită pentru cromatografie. Trebuie să se utilizeze principiile de management al riscului în domeniul calității, pentru a concepe strategia de control pentru matrice, adăposturile pentru

animale și echipamentele asociate care se utilizează în fabricația în regim de campanie și în spații nededicate. Folosirea aceleiași matrici în diferite etape ale procesării trebuie descurajată. Criteriile de acceptabilitate, condițiile de funcționare, metodele de regenerare, metoda de sterilizare ori igienizare a coloanelor și durata de viață a acestora trebuie definite.

59. Când se utilizează materiale sau echipamente iradiate, trebuie să se consulte Anexa 12 la Ghidul BPF, pentru recomandări suplimentare.
60. Trebuie să existe un sistem pentru a asigura integritatea și închiderea recipientelor după umplere, când produsul final sau intermediarii prezintă un risc deosebit, și, de asemenea, să existe proceduri de acțiune în caz de scurgeri. Trebuie să existe proceduri pentru menținerea produsului în limitele specificate (de ex. de timp și/sau de temperatură), în timpul operațiilor de umplere și ambalare.
61. Activitățile de manipulare a flacoanelor conținând agenți biologici vii trebuie să se efectueze astfel încât să se prevină contaminarea altor produse sau pătrunderea agenților vii în mediul de lucru sau în mediul extern. La tratarea unor astfel de riscuri trebuie avute în vedere viabilitatea acestor organisme și clasificarea lor din punct de vedere biologic.
62. În cazul produselor obținute prin inginerie genetică, trebuie să se acorde atenție la întocmirea, imprimarea, depozitarea și aplicarea etichetelor, inclusiv a oricărui text pentru produsele destinate unui anumit pacient sau privind utilizarea produselor, pe ambalajul primar și pe cel secundar. În cazul MTA pentru uz autolog, pe ambalajul secundar – sau pe ambalajul primar¹⁶, dacă nu există ambalaj secundar - trebuie să se indice identificatorul unic al pacientului și inscripția „numai pentru utilizare autologă”.
63. Când se utilizează temperaturi foarte scăzute, trebuie să se verifice dacă etichetele sunt compatibile cu acestea.
64. În procedurile de retragere trebuie să se țină cont de informațiile privind sănătatea donatorului (de origine umană sau animală), care afectează calitatea produsului, dacă aceste informații devin disponibile după achiziție.

Controlul calității

65. Controalele in-process au un rol mult mai important în asigurarea consecvenței privind calitatea substanțelor active biologice și medicamentelor biologice, decât pentru medicamentele convenționale. Controalele in-process trebuie efectuate în fazele corespunzătoare ale fabricației, pentru a supraveghea acele condiții care sunt importante pentru calitatea produsului finit.
66. Atunci când produșii intermediari se pot păstra perioade mai îndelungate

¹⁶ Vezi Art. 11 al Regulamentului CE 1349/2007.

(zile, săptămâni sau mai mult timp), trebuie să se acorde atenție pentru ca seriile de produs finit fabricate din materiale păstrate n-proces pe perioada maximă să fie incluse în programul de monitorizare continuă a stabilității.

67. Deoarece anumite tipuri de celule (de ex. celulele autologe utilizate în MTA) pot fi disponibile în cantități limitate, se poate dezvolta și documenta o strategie modificată de prelevare și testare, dacă autorizația de punere pe piață permite acest lucru.
68. Pentru MTA pe bază de celule, testele de sterilitate trebuie să se efectueze pe culturi de celule fără antibiotice sau pe bănci de celule fără antibiotice, pentru a furniza dovezi privind absența contaminării cu fungi sau bacterii și pentru a permite detectarea organismelor străine, dacă este cazul.
69. Pentru medicamentele biologice cu valabilitate scurtă, care în contextul acestei anexe înseamnă maximum 14 zile, care necesită certificarea seriei înainte de finalizarea tuturor testelor de control al calității produsului finit (de ex. testul de sterilitate), trebuie să existe o strategie de control adecvată. Astfel de controale trebuie să aibă la bază o înțelegere profundă a produsului și a performanței procesului și să țină cont de controalele și atributele materiilor prime și ale materiilor de start. Este esențial să existe descrierea exactă și detaliată a întregii proceduri de eliberare, inclusiv responsabilitățile diferitelor persoane implicate în evaluarea producției și a informațiilor analitice. Trebuie să existe o evaluare continuă a eficacității sistemului de asigurare a calității și înregistrări păstrate astfel încât să permită evaluarea tendințelor. Atunci când testele pentru produsul finit nu sunt disponibile, din cauza valabilității scurte a acestuia, trebuie avute în vedere metode alternative (de ex. metode microbiologice rapide), pentru obținerea datelor echivalente care să permită certificarea inițială a seriei. Procedura pentru certificarea seriei și eliberare poate fi efectuată în două sau mai multe etape:
 - a) evaluarea, de către persoana (persoanele) desemnată (desemnate), a înregistrărilor de procesare a seriei, a rezultatelor monitorizării mediului (când sunt disponibile), care trebuie să conțină condițiile de fabricație, toate deviațiile de la procedurile normale și rezultatele analitice disponibile, pentru analiză, în vederea pregătirii certificării inițiale de către persoana calificată;
 - b) evaluarea testelor analitice finale și a altor informații disponibile, pentru certificarea finală de către persoana calificată.

Trebuie să existe o procedură pentru a descrie măsurile care trebuie luate (inclusiv legătura cu personalul medical), în cazul în care se obțin rezultate în afara specificației. Astfel de evenimente trebuie investigate complet, iar măsurile corective și preventive luate pentru prevenirea reapariției lor trebuie documentate.

PARTEA B. RECOMANDĂRI SPECIFICE PRIVIND ANUMITE TIPURI DE PRODUSE

B1. PRODUSE DE ORIGINE ANIMALĂ¹⁷

Recomandările de față se aplică materialelor de origine animală provenite din unități precum abatoarele. Din cauza extinderii și complexității lanțurilor de aprovizionare, trebuie aplicate controale bazate pe principiile de management al riscului privind calitatea (vezi și cerințele monografiilor FE), inclusiv necesitatea realizării de teste specifice în etape definite.

Trebuie să existe documentație care să dovedească trasabilitatea în cadrul lanțului de aprovizionare¹⁸ și rolurile clare ale participanților din lanțul de aprovizionare, care include, de obicei, o schemă de proces suficient de detaliată și actualizată.

1. Trebuie instituite programe de monitorizare a bolilor animale care prezintă interes pentru sănătatea umană. În cadrul procesului de evaluare integrată a factorilor de risc și de reducere a riscului, organizațiile (ca, de ex., Organizația Mondială pentru Sănătatea Animalelor, Oficiul Internațional de Epizootii¹⁹ - OIE) trebuie să țină cont de rapoartele elaborate de surse demne de încredere cu privire la prevalența bolilor la nivel național precum și de informații care decurg din programe de monitorizare și control ale sănătății întreprinse la nivel național și local, acestea din urmă cuprinzând și sursele (de exemplu, fermă sau unitate de creștere intensivă), din care provin animalele și măsurile de control aplicate în timpul transportului către abatoare.
2. În cazul folosirii abatoarelor ca sursă de țesuturi animale, trebuie dovedită funcționarea acestora la standarde echivalente celor utilizate în UE. Trebuie să se țină cont de rapoartele unor organizații precum Oficiul Alimentar și Veterinar²⁰, care verifică respectarea cerințelor de siguranță și de calitate alimentară, de legislația din domeniile veterinar și fitosanitar în vigoare în cadrul UE, respectiv în țările terțe care exportă în UE.
3. Măsurile de control întreprinse la nivelul unor unități precum abatoarele, în ceea ce privește materialele de start sau materiile prime, trebuie să includă elemente adecvate ale unui sistem de management al calității prin care să se asigure un nivel satisfăcător de pregătire a operatorului, trasabilitatea materialelor, control și consecvență. Astfel de măsuri pot fi extrase din surse externe BPF în vigoare la nivelul UE, dar este necesar să se demonstreze asigurarea unor niveluri echivalente de control.

¹⁷ Vezi și cerințele monografiei FE, 0333.

¹⁸ Vezi Capitolul 5 al Ghidului BPF.

¹⁹ http://www.oie.int/eng/en_index.htm

²⁰ http://ec.europa.eu/food/fvo/index_en.htm

4. Trebuie instituite măsuri de control al materialelor de start sau materiilor prime, care să prevină intervențiile care pot afecta calitatea materialelor sau care să ofere, cel puțin, dovezi ale desfășurării unor astfel de activități, pe parcursul trecerii acestora prin lanțul de producție și aprovizionare (circulația materialului între locurile de recoltare inițială, de purificare parțială și finală, locurile de depozitare, noduri de transport, puncte de colectare și brokeri). Detaliile referitoare la astfel de acorduri trebuie înregistrate în cadrul sistemului de trasabilitate; orice abatere trebuie înregistrată și investigată, cu luarea măsurilor care se impun.
5. Furnizorul de materie primă sau materiale de start trebuie auditat cu regularitate, în vederea verificării respectării obligației de control al materialelor la diferite etape de fabricație. Diferitele aspecte trebuie investigate în suficientă profunzime, în raport cu importanța acestora, care trebuie susținută cu documente complete, care să fie disponibile. Trebuie să existe, totodată, și sisteme care să asigure că se iau măsuri corective și preventive eficace.
6. Celulele, țesuturile și organele destinate fabricării de medicamente pe bază de celule xenogene trebuie obținute numai de la animale crescute în captivitate (unități prevăzute cu barieră), special în acest scop; în niciun caz nu se utilizează celule, țesuturi și organe provenite de la animale sălbatice sau abatoare. În mod similar, nu trebuie utilizate țesuturi recoltate de la animale transgenice. Starea de sănătate a animalelor trebuie monitorizată și documentată.
7. Referitor la medicamentele pentru terapie celulară xenogenică, trebuie respectate recomandări adecvate referitoare la obținerea și testarea celulelor animale. Se face referire la Ghidul EMA²¹ privind medicamentele pe bază de celule xenogene.

B2. PRODUSE ALERGENE

Materialele se pot obține prin extracție din surse naturale sau se pot fabrica prin tehnologia ADN-ului recombinant.

1. Materialele sursă trebuie descrise suficient de detaliat pentru a asigura uniformitatea aprovizionării acestora, furnizându-se, de exemplu, denumirea lor comună și cea științifică, originea, tipul, limitele contaminanților, metoda de recoltare. Cele provenite de la animale trebuie recoltate de la surse sănătoase. Pentru coloniile (de exemplu, acarieni, animale) utilizate pentru

²¹ EMEA/CHMP/CPWP/83508/2009

extragerea de alergeni, trebuie instituite controale adecvate de biosecuritate. Pentru reducerea la minimum a posibilității de deteriorare, alergenii trebuie stocați în condiții definite.

2. Etapele procesului de producție, inclusiv pre-tratarea, extracția, filtrarea, dializa, concentrarea sau liofilizarea trebuie descrise în detaliu și validate.
3. Trebuie descrise procesele de modificare în vederea fabricării de extracte alergenic modificate (de exemplu alergoizi, conjugați). Intermediarii din procesul de fabricație trebuie identificați și controlați.
4. Amestecurile de extracte alergenic trebuie preparate din extracte individuale din materiale sursă unice. Fiecare extract individual trebuie considerat o substanță activă.

B3. IMUNOSERURI DE ORIGINE ANIMALĂ

1. Trebuie să se acorde atenție deosebită controlului antigenelor de origine biologică, pentru a asigura calitatea și uniformitatea acestora și absența agenților străini. Prepararea materialelor folosite pentru imunizarea animalelor sursă (de exemplu, antigene, purtători de haptene, adjuvanți, agenți de stabilizare), depozitarea acestor materiale imediat înainte de imunizare trebuie să se realizeze în conformitate cu proceduri documentate.
2. Imunizarea și programele de analize și de recoltare de sânge trebuie să fie conforme cu cele aprobate în autorizația pentru desfășurarea studiului clinic sau cu autorizația de punere pe piață.
3. Condițiile de fabricație pentru prepararea de sub-fragmente de anticorpi (de exemplu, Fab sau F (ab')₂) și orice modificări ulterioare trebuie să fie conforme cu parametrii validați și aprobați. În cazul în care astfel de enzime sunt formate din mai multe componente, trebuie asigurat caracterul uniform al acestora.

B4. VACCINURI

1. În cazul folosirii ouălor, trebuie asigurată starea de sănătate a tuturor colectivităților de găini utilizate în producția de ouă (indiferent dacă este vorba despre colectivități lipsite de agenți patogeni specificați sau despre colectivități sănătoase).
2. Integritatea recipientelor utilizate pentru depozitarea produselor intermediare și timpii de păstrare trebuie validați.

3. Recipientele care conțin produse inactivate nu trebuie deschise sau prelevate în zone care conțin agenți biologici vii.
4. Ordinea de adăugare a ingredientelor active, adjuvanților și excipienților în cursul formulării unui produs intermediar sau final trebuie să respecte specificațiile.
5. În cazul în care, în fabricație sau testare, urmează să se utilizeze organisme cu nivel mai ridicat de siguranță biologică (de exemplu, tulpini de vaccin pandemic), trebuie instituite măsuri corespunzătoare de izolare. Astfel de măsuri trebuie aprobate de către autoritățile naționale corespunzătoare, iar documentele care atestă aprobarea trebuie să fie disponibile spre verificare.

B5. PRODUSE RECOMBINANTE

1. Pentru asigurarea unui produs uniform, cu un interval definit de impurități, în limitele capacității procesului în ceea ce privește reducerea la niveluri acceptabile, condițiile de proces trebuie menținute în parametrii validați, în timpul creșterii celulare, al exprimării proteinei și al purificării acesteia. Tipul de celule utilizat în fabricație poate necesita luarea de măsuri suplimentare pentru asigurarea absenței virusurilor. În cazul fabricației care implică recoltări multiple, perioada de cultivare continuă trebuie să se încadreze în limitele specificate.
2. Procesele de purificare pentru îndepărtarea proteinelor nedorite din celula gazdă, a acizilor nucleici, glucidelor, virusurilor și altor impurități trebuie să se încadreze în limite validate definite.

B6. ANTICORPI MONOCLONALI

1. Anticorpii monoclonali pot fi fabricați din hibridoame murine ori umane sau prin tehnologia ADN-ului recombinant. Pentru asigurarea siguranței și calității medicamentului, trebuie instituite măsuri adecvate de control al diferitelor celule sursă (inclusiv celule nutritive, dacă este cazul) și al materialelor utilizate la stabilirea hibridomului/liniei celulare. Menținerea acestora în limitele aprobate trebuie verificată. Trebuie să se acorde atenție deosebită absenței virusurilor. Pentru demonstrarea conformității, se pot folosi date provenite de la produsele fabricate la nivelul aceleiași platforme tehnologice.
2. Trebuie verificată menținerea în intervalul de limite aprobat a criteriilor care trebuie monitorizate la sfârșitul unui ciclu de fabricație și la oprirea anticipată a ciclurilor de fabricație.

3. Condițiile de fabricație pentru prepararea sub-fragmentelor de anticorpi (de exemplu, Fab, F (ab')₂, scFv) precum și modificările ulterioare (de exemplu, marcarea cu izotopi radioactivi, conjugarea, legarea chimică) trebuie să fie în concordanță cu parametrii validați.

B7. MEDICAMENTE DIN ANIMALE TRANSGENICE

Uniformitatea materialului de start provenit dintr-o sursă transgenică poate fi mai problematică decât în mod normal, în cazul surselor biotehnologice non-transgenice. Prin urmare, crește necesitatea demonstrării consistenței serie de serie a medicamentului în toate privințele.

1. Pentru fabricația medicamentelor biologice se poate utiliza o serie de specii, care pot fi exprimate în fluidele organismului (de exemplu lapte), de unde se pot recolta și purifica. Animalele trebuie identificate în mod clar și unic, impunându-se elaborarea unor planuri de rezervă pentru cazurile de pierdere a markerului primar.
2. Modalitățile de adăpostire și îngrijire a animalelor trebuie definite astfel încât să reducă la minimum expunerea animalelor la agenți patogeni și zoonotici. Trebuie stabilite măsuri adecvate de protecție a mediului extern. Trebuie instituit un program de monitorizare a stării de sănătate și toate rezultatele trebuie documentate, cu investigarea oricărui incident și evaluarea impactului acestuia asupra păstrării animalului precum și asupra seriilor anterioare de produs. Trebuie să se aibă grijă pentru a se asigura că produsele terapeutice utilizate pentru tratarea animalelor nu contaminatează produsul.
3. Genealogia animalelor fondatoare ale liniilor transgenice trebuie documentată până la animalele de producție. Dat fiind faptul că o linie transgenică derivă dintr-un singur animal fondator genetic, materialele provenite din linii transgenice diferite nu trebuie amestecate.
4. Condițiile în care se recoltează produsul trebuie să respecte termenii autorizației de punere pe piață sau ai autorizației pentru desfășurarea unui studiu clinic. Schema de recoltare și condițiile în care animalele pot fi scoase din fabricație trebuie realizate în conformitate cu proceduri aprobate și limite de acceptabilitate.

B8. MEDICAMENTE DIN PLANTE TRANSGENICE

Uniformitatea materialului de start provenit dintr-o sursă transgenică poate fi mai problematică decât în mod normal, în cazul surselor biotehnologice non-transgenice.

Prin urmare, crește necesitatea demonstrării consistenței serie de serie a medicamentului în toate privințele.

1. Pentru prevenirea contaminării băncilor transgenice primare și de lucru cu materii vegetale străine și agenți externi relevanți trebuie luate măsuri suplimentare față de cele prezentate în Partea A. Trebuie monitorizată stabilitatea genei la nivelul unui anumit număr de generații.
2. Plantele trebuie identificate în mod clar și unic. Trebuie verificată prezența la nivelul întregii culturi a caracteristicilor esențiale ale plantei, printre care starea de sănătate; pentru asigurarea uniformității randamentului de la o recoltă la alta, astfel de verificări trebuie realizate la intervale definite pe toată perioada de cultivare.
3. Ori de câte ori posibil, trebuie definite măsuri de protecție a culturilor, astfel încât să se reducă la minimum expunerea la contaminarea cu agenți microbiologici și contaminarea încrucișată cu plante neînrudite. Trebuie stabilite măsuri de prevenire a contaminării produsului cu materiale precum pesticidele și îngrășămintele. Trebuie elaborat un program de monitorizare și trebuie documentate toate rezultatele. Orice incident trebuie investigat și trebuie evaluat impactul acestuia asupra păstrării culturii în programul de fabricație.
4. Trebuie definite condițiile de scoatere a plantelor din fabricație. Pentru materiale (de exemplu, proteinele gazdă) trebuie stabilite limite de acceptare care pot interfera cu procesul de purificare. Trebuie verificată menținerea rezultatelor în limitele aprobate.
5. Trebuie documentate condițiile de mediu (temperatură, ploaie) care pot afecta atributele de calitate și producția proteinei recombinante de la momentul plantării, pe parcursul cultivării și până la recoltare și depozitarea intermediară a materiilor recoltate. La stabilirea unor astfel de criterii trebuie să se țină cont de principiile stabilite în cadrul unor documente precum „Ghidul de bună practică agricolă și de recoltare a materialelor de start de origine vegetală”²² al Comitetului pentru medicamente din plante.

B9. MEDICAMENTE PENTRU TERAPIE GENICĂ

Definiția medicamentelor pentru terapie genică se poate găsi la punctul 2.1. din Partea IV a Anexei I la Directiva 2001/83/CE.

Există mai multe tipuri de medicamente pentru terapie genică (medicamente pentru terapie genică care conțin o secvență/secvențe de acid nucleic recombinant sau un

²² Doc. Ref. EMEA/HMPC/246816/2005.

organism/virus// organisme/virusuri modificate genetic și medicamentele pentru terapie genică care conțin celule modificate genetic), toate aflându-se în domeniul de aplicare al recomandărilor din prezenta secțiune. Pentru medicamentele pentru terapie genică pe bază de celule, pot fi aplicabile unele aspecte ale recomandărilor cuprinse în secțiunea B10 din partea B.

1. Deoarece celulele utilizate la fabricarea medicamentelor pentru terapie genică sunt obținute fie de la oameni (autologe sau alogene), fie de la animale (xenogene), există un posibil risc de contaminare cu agenți externi. Segregarea materialelor autologe obținute de la donatori infectați trebuie tratată cu atenție specială. Soliditatea măsurilor de control și de testare privitoare la aceste materiale de start, agenți crioprotectori, medii de cultură, celule și vectori trebuie să se bazeze pe principiile de management al riscului privind calitatea și să respecte termenii autorizației de punere pe piață sau ai autorizației de desfășurare a unui studiu clinic.
Liniile celulare stabilite, utilizate pentru fabricarea vectorului viral și măsurile de control și testare trebuie, la rândul lor, fundamentate pe principiile de management al riscului privind calitatea. Unde este cazul, trebuie folosite loturi de sămânță virală și sisteme de bănci de celule.
2. În cadrul demersului de elaborare a unei strategii globale de reducere la minimum a riscului, trebuie ținut cont de factori precum natura materialului genetic, tipul de vector (viral sau non-viral) și tipul de celule care influențează gama impurităților posibile, agenții externi și contaminările încrucișate. Proiectarea procesului, a localurilor și echipamentelor de fabricație și depozitare, a procedurilor de curățare și decontaminare, a modului de ambalare, etichetare și distribuție trebuie să se bazeze pe această strategie.
3. Fabricația și testarea medicamentelor pentru terapie genică ridică probleme specifice privind siguranța și calitatea produsului final, precum și probleme de siguranță pentru beneficiari și personalul implicat. Trebuie aplicată o abordare bazată pe risc privind operatorii, mediul de funcționare și siguranța pacienților, cu efectuarea controalelor bazate pe clasa de pericol biologic. Trebuie să se aplice măsurile de siguranță prevăzute de legislația locală și, dacă este cazul, cea internațională.
4. Personalul (inclusiv cel de control al calității și de întreținere) și fluxurile de materiale, inclusiv cele pentru depozitare și testare (de exemplu, materiale de start, probe prelevate în proces și din produsul final, precum și probe de monitorizare a mediului), trebuie controlate pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea, utilizând fluxuri unidirecționale, acolo unde este posibil.

Aceasta se va face ținând cont de circulația între zonele care conțin diferite organisme modificate genetic și zonele care conțin organisme nemodificate genetic.

5. Proiectarea localurilor și echipamentelor trebuie să aibă în vedere metodele speciale de curățare și decontaminare necesare pentru gama de organisme manipulate. Când se poate, programul de monitorizare a mediului trebuie completat cu metode de detectare a prezenței organismelor specifice cultivate.
6. În cazul utilizării de vectori cu replicare limitată, trebuie luate măsuri de prevenire a introducerii de virusuri de tip sălbatic, ceea ce poate duce la formarea de vectori recombinanți apti de replicare.
7. Trebuie elaborat un plan de urgență aplicabil în caz de emisii accidentale de organisme viabile, care să prevadă metode și proceduri pentru izolare, pentru protecția operatorilor, curățenie, decontaminare și reluarea utilizării în condiții de siguranță. Totodată, trebuie efectuată o evaluare a impactului asupra produselor și a altor materiale din zona afectată.
8. Localurile pentru fabricarea de vectori virali trebuie separate de alte zone prin măsuri specifice. Eficacitatea modalităților de separare trebuie demonstrată. Ori de câte ori este posibil, trebuie utilizate sisteme închise; trebuie să se prevină eliberarea de material viral, la prelevarea de probe suplimentare și transferuri.
9. Fabricarea simultană a diferitor vectori de terapie genică virală în aceeași zonă nu este acceptabilă. Fabricarea simultană de vectori non-virali în aceeași zonă trebuie controlată pe baza principiilor de management al riscului privind calitatea. Trebuie demonstrată eficacitatea procedurilor de trecere de la o campanie la alta.
10. Trebuie să existe o descriere a fabricației de vectori și celule modificate genetic, suficient de detaliată pentru a asigura trasabilitatea produselor începând cu materialul de start (plasmide, genă de interes și secvențe reglatoare, bănci de celule și stocul de vectori virali sau non virali) și până la produsul finit.
11. Transportul produselor care conțin sau constau din OMG trebuie să respecte prevederile legislației corespunzătoare.
12. Transferului de gene *ex vivo* către celulele receptoare i se aplică următoarele considerente:

- (a) trebuie să se desfășoare în localuri dedicate unor astfel de activități, prevăzute cu măsuri corespunzătoare de izolare.
- (b) trebuie să existe măsuri (inclusiv considerentele menționate la punctul 10, Partea A) de reducere la minimum a potențialului de contaminare încrucișată și amestecare între celulele provenite de la pacienți diferiți, precum, de ex., utilizarea procedurilor de curățare validate. Utilizarea concomitentă de vectori virali diferiți trebuie să facă obiectul unor controale bazate pe principiile de management al riscului privind calitatea. Unii vectori virali (de exemplu, retro- sau lenti-virusuri) nu pot fi utilizați în procesul de fabricație a celulelor modificate genetic, înainte de a se dovedi absența vectorilor contaminanți capabili de replicare.
- (c) să se respecte permanent cerințele de trasabilitate. Trebuie să existe o definiție clară a unei serii, pornind de la celula sursă la recipientul / recipientele cu produs final.
- (d) trebuie documentate și testate proprietățile fizico-chimice ale produselor care folosesc mijloace non-biologice de transmitere a genei.

B10. MEDICAMENTE PENTRU TERAPIE CELULARĂ SOMATICĂ ȘI XENOGENĂ ȘI PRODUSE OBTINUTE PRIN INGINERIE TISULARĂ

Definiția medicamentelor pentru terapie celulară somatică (TCS) se poate găsi la punctul 2.2. din Partea IV a Anexei I la Directiva 2001/83/CE.

Definiția medicamentului de inginerie tisulară este prevăzută la articolul 2, alineatul (1), litera (b) din Regulamentul (CE) 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr 726/2004.

Privitor la medicamentele bazate pe celule modificate genetic, neclasificate ca produse pentru terapie genică, se pot aplica unele aspecte ale recomandărilor cuprinse în secțiunea B9.

1. La fabricarea acestor medicamente trebuie folosite surse autorizate (de exemplu, medicamente autorizate sau dispozitive medicale marcate CE) de substanțe suplimentare (precum medicamente celulare, bio-molecule, biomateriale, suport tip „scaffold”, matrice), dacă acestea există.
2. În cazurile în care sunt implicate dispozitive (inclusiv dispozitive fabricate la comandă), incluse ca parte integrantă a unui medicament:
 - (a) pentru a evita modificarea proprietăților dispozitivului medical în timpul fabricării MTA, trebuie să existe un acord scris între fabricantul medicamentului și cel al dispozitivului, care să ofere suficiente informații privind dispozitivul medical. Acest acord trebuie să includă obligația de control al schimbărilor propuse a se opera asupra dispozitivului medical.

- (b) acordul tehnic trebuie să prevadă și schimbul de informații cu privire la deviațiile apărute în fabricația dispozitivului medical.
3. Deoarece celulele somatice se pot obține fie de la oameni (autologe sau alogene), fie de la animale (xenogene), există un risc potențial de contaminare cu agenți externi. Segregarea materialelor autologe obținute de la donatori infectați trebuie tratată cu atenție specială. Soliditatea măsurilor de control și de testare privitoare la aceste materiale de pornire trebuie asigurată.
4. În situațiile în care sterilizarea produsului finit nu se poate realiza prin metode standard precum filtrarea, etapele de fabricație trebuie să se desfășoare în condiții aseptice.
5. La fiecare etapă de crioconservare trebuie acordată atenție deosebită respectării cerințelor specifice, ca, de exemplu, ritmul de schimbare a temperaturii în timpul congelării sau decongelării. Tipul de cameră de stocare, procesele de introducere în cameră și recuperare trebuie să reducă la minimum riscul de contaminare încrucișată, să mențină calitatea produselor și să faciliteze recuperarea corectă a acestora. Trebuie să existe proceduri documentate pentru manipularea și stocarea produselor cu markeri serologici pozitivi în condiții de siguranță.
6. Pentru a dovedi absența contaminării bacteriene și fungice și pentru a lua măsuri de detectare a organismelor dificile, testele de sterilitate trebuie să se desfășoare pe culturi sau bănci de celule lipsite de antibiotice.
7. Dacă este cazul, trebuie instituit un program de monitorizare a stabilității, cu probe de referință și de control în cantități care să permită efectuarea de analize suplimentare.

GLOSAR LA ANEXA 2

Glosarul cuprinde numai termenii utilizați în Anexa 2 și care necesită clarificări suplimentare. Se fac trimiteri încrucișate la definițiile deja prevăzute în alte documente legislative sau surse.

În plus față de termenii incluși în glosarul de față, se aplică și definițiile furnizate în Glosarul Ghidului BPF .

Adjuvant. Substanță biologică sau chimică care crește răspunsul imun împotriva unui antigen.

Alergoid. Alergen modificat chimic în vederea reducerii reactivității IgE.

Anticorpi. Proteine produse de limfocitele B care se leagă la antigeni specifici. Anticorpul se pot împărți în două tipuri principale, pe baza diferențelor esențiale dintre metodele specifice de fabricație:

Anticorpi monoclonali – populație omogenă de anticorpi obținuți dintr-o singură clonă de limfocite sau prin tehnologie recombinantă, care se leagă la un singur epitop.

Anticorpi policlonali – proveniți dintr-o serie de clone de limfocite, produse la om și animale ca răspuns la epitopii de pe majoritatea moleculelor străine organismului („non-self”).

Antigene. Substanțe (de exemplu, toxine, proteine străine, bacterii, celule de țesut) capabile să inducă răspunsuri imune specifice.

Bancă de celule. Grup de recipiente adecvate, al căror conținut are compoziție uniformă, stocat în condiții definite. Fiecare recipient reprezintă o parte alicotă a unui singur amestec de celule.

Bancă de celule primară (BCP). Parte alicotă a unui singur amestec de celule, preparată în general dintr-o clonă de celule selectată, în condiții definite, distribuită în mai multe recipiente și stocată în anumite condiții definite. BCP se folosește pentru obținerea tuturor băncilor de celule de lucru.

Bancă transgenică primară. Vezi definiția BCP, dar cu aplicare la plante sau animale transgenice.

Bancă de celule de lucru (BCL). O rezervă omogenă de microorganisme sau celule, care sunt distribuite uniform în mai multe recipiente, provenind din BCP, care sunt păstrate astfel încât să se asigure stabilitatea acestora și pentru utilizare în fabricație.

Bancă transgenică de lucru. Vezi definiția BCL, dar cu aplicare la plante sau animale transgenice.

Încărcătură microbiană. Nivelul și tipul (de exemplu, inacceptabil sau acceptabil) de micro-organism prezent în materii prime, medii, substanțe biologice, produse intermediare sau finale. Este considerată contaminare în situația în care nivelul și/sau tipul de micro-organism prezent depășesc specificațiile.

Campanie de fabricație. Fabricarea într-o anumită perioadă de timp a unui grup succesiv de serii ale aceluiași produs/medicament, urmată de respectarea strictă a unor măsuri de control acceptate, înainte de trecerea la alt produs/medicament. Produsele nu sunt fabricate simultan, dar pot fi fabricate cu același echipament.

Celule somatice. Celule, altele decât celule reproducătoare (linie germinativă) care constituie organismul uman sau animal. Acestea pot fi celule vii somatice autologe (de la pacient), alogene (de la o altă persoană) sau xenogenice (de la animale), care au fost manipulate sau modificate „ex vivo”, pentru a fi administrate la om, în scop terapeutic, preventiv sau de diagnostic.

Celule nutritive. Celulele utilizate în co-cultură pentru menținerea celulelor stem pluripotente. În raport cu cultura de celule stem embrionare umane, printre straturile tipice cu rol nutritiv se pot enumera fibroblastele embrionare de șoarece sau fibroblastele embrionare umane tratate pentru prevenirea diviziunii.

Diseminare deliberată. Vezi articolul 2, alineatul (3) din Directiva 2001/18/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 12 martie 2001 privind diseminarea deliberată în mediu a organismelor modificate genetic și de abrogare a Directivei 90/220/EEC²³.

Excipient. Vezi articolul 695, punctul 2^a din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

Ex-vivo. Situația în care procedurile sunt efectuate pe țesuturi sau celule în afara organismului viu și reintroduse într-un organism viu.

Localuri pentru mai multe produse. Un local în care se fabrică, simultan sau „în campanie”, o gamă de substanțe și medicamente biologice diferite și în care echipamentele pot fi sau nu dedicate unor produse sau substanțe specifice.

Fără patogeni specificați (FPS). Materiale de origine animală (de ex. pui, embrioni sau culturi de celule) folosite pentru fabricația sau controlul calității medicamentelor biologice, provenite din grupuri de animale (de ex. turme sau cirezi) care nu conțin patogeni specificați. Astfel de turme sau cirezi se definesc ca fiind animale care împart un mediu comun și au îngrijitori proprii care nu au contact cu grupurile care conțin patogeni specificați.

Genă. Secvență de ADN care codifică o (sau mai multe) proteină (proteine).

Haptenă. Moleculă cu greutate moleculară mică, lipsită în sine de caracter antigenic, cu excepția cazului în care se conjugă cu o moleculă „purtătoare”.

Hibridom. Linie celulară imortalizată care secretă anticorpii doriți (monoclonali) și care este obținută, de obicei, prin fuziunea limfocitelor B cu celulele tumorale.

In-vivo. Proceduri efectuate la organisme vii.

Materii prime. Vezi Partea I a Anexei I la Directiva 2001/83/CE, litera 3.2.1.1.b., al patrulea paragraf.

Medicament biologic. Vezi Partea I a Anexei I la Directiva 2001/83/CE, litera 3.2.1.1.b., al treilea paragraf.

Monosepsis (axenic). Se referă la existența unui singur organism în cultură necontaminat cu nici un alt organism.

Nivel de Biosiguranță (NBS). Condiții de izolare necesare pentru manipularea în condiții de siguranță a unor organisme cu nivel diferit de pericolozitate, de la NBS 1 (nivelul cel mai redus de risc, cu probabilitate scăzută de provocare a unei boli la om) până la NBS 4 (nivelul cel mai ridicat de risc, care provoacă o boală gravă, cu probabilitate mare de răspândire, pentru care nu există modalități eficiente de profilaxie sau tratament).

Organism modificat genetic (OMG). Vezi articolul 2, alineatul (2) din Directiva 2001/18/CE.

Persoană responsabilă (PR). Persoana desemnată în conformitate cu art. 17 din Directiva 2004/23/CE.

Plasmidă. O plasmidă reprezintă un fragment de ADN care este prezent, de obicei, într-o celulă bacteriană, sub forma unei entități circulare, separată de cromozomul celulei; poate fi modificată prin tehnici de biologie moleculară, purificată din celula bacteriană și folosită pentru a-și transfera propriul ADN unei alte celule.

Procedură retrospectivă. Procedură documentată pentru urmărirea substanțelor active sau medicamentelor biologice care pot fi afectate negativ de utilizarea sau încorporarea de materiale de origine animală sau umană fie în momentul în care materialele respective nu trec testele de eliberare din cauza prezenței unui agent/unor agenți de contaminare, fie când apar probleme legate de animalul sau persoana sursă.

Produs intermediar. Vezi definițiile în Glosarul Ghidului BPF și în Partea a II-a a Ghidului BPF.

Virus de sămânță primar. Vezi definiția BCP, dar cu aplicare la virusuri.

Virus de sămânță de lucru. Vezi definiția BCL, dar cu aplicare la virusuri.

Suport tip „scaffold”. Un suport, vehicul de livrare sau matrice care poate furniza structura pentru migrarea, legarea sau transportul celulelor și/sau al moleculelor bioactive sau poate facilita aceste operații.

Sistem închis. Se referă la situația în care substanța sau medicamentul nu este expusă/expus mediului imediat înconjurător în timpul fabricației.

Stoc de celule. Celule primare extinse la un anumit număr de celule spre împărțire în părți alicote și utilizate ca material de start pentru fabricarea unui număr limitat de serii ale unui medicament pe bază de celule.

Substanță activă. Vezi articolul 695, punctul 2¹ din Legea nr. 95/2006, cu modificările și completările ulterioare.

Transgenic. Un organism care conține o genă străină în compoziția sa genetică normală, pentru exprimarea materiilor farmaceutice biologice.

Transfer de gene. Proces de transfer al unei gene în celule, care implică un sistem de exprimare conținut într-un sistem de livrare cunoscut sub denumirea de vector și care poate fi de origine virală sau non-virală. După transferul de gene, celulele modificate genetic sunt numite celule și *celule transduse*.

Utilizare în condiții de izolare. Vezi articolul 2, litera (c) din Directiva 2009/41/CE privind toate organismele modificate genetic.

Vector. Agent de transmitere, care transmite informația genetică de la o celulă sau un organism la alta/la altul. De ex. plasmide, lipozomi, virusuri.

Vector viral. Un vector provenit dintr-un virus și modificat prin intermediul tehnicilor de biologie moleculară, astfel încât să rețină unele (dar nu toate) dintre genele virusului parental; dacă sunt șterse genele responsabile pentru capacitatea de replicare a virusului, vectorul devine incompetent pentru replicare.

Zonă. Ansamblu specific de încăperi dintr-o clădire, asociat fabricării unui singur produs sau mai multora, care dispune de o unitate comună de tratare a aerului.

Zoonoze. Boli ale animalelor care pot fi transmise la oameni.

• CALIFICAREA ȘI VALIDAREA

Principiu

Prezenta Anexă descrie principiile calificării și validării, care se aplică facilităților, echipamentelor, utilităților și proceselor utilizate în fabricația medicamentelor și poate de asemenea, să se aplice opțional, în mod suplimentar pentru substanțele active, fără a introduce cerințe suplimentare la Partea a II-a a Ghidului BPF. Este o cerință a BPF ca fabricanții să controleze aspectele critice ale operațiilor lor specifice prin intermediul calificării și validării pe toată durata de viață a produsului și procesului. Schimbările planificate privind facilitățile, echipamentele, utilitățile și procesele, care pot afecta calitatea produsului trebuie documentate oficial, iar impactul lor asupra statutului validării sau asupra strategiei de control trebuie evaluat. Sistemele computerizate utilizate în fabricația medicamentelor trebuie de asemenea validate conform cerințelor din Anexa 11. Trebuie ținut cont de conceptele și îndrumările relevante din ghidurile ICH Q8, Q9, Q10 și Q11.

Generalități

Pe parcursul duratei de viață a medicamentului trebuie să se aplice principiile de management al riscului în domeniul calității. Ca parte a sistemului de management al riscului în domeniul sănătății, deciziile cu privire la domeniul și extinderea calificării și validării trebuie să se bazeze pe o evaluare de risc justificată și documentată cu privire la facilități, echipamente, utilități și procese. Validarea retrospectivă nu mai este considerată o abordare acceptabilă. Datele care stau la baza studiilor de calificare și validare care au fost obținute în afara propriilor programe ale fabricanților pot fi utilizate, cu condiția ca acest lucru să fie justificat și să existe o asigurare suficientă că au fost aplicate controale pe toată perioada de colectare a acestor date.

1. Organizarea și planificarea calificării și validării

1.1. Toate activitățile de calificare și validare trebuie planificate și trebuie să țină seama de durata de viață a facilităților, echipamentelor, utilităților, proceselor și produselor.

1.2 Activitățile de calificare și validare trebuie efectuate numai de personal instruit adecvat care să respecte proceduri aprobate.

1.3 Personalul care efectuează calificări/validări trebuie să raporteze așa cum este definit în sistemul calității în domeniul farmaceutic, deși nu neaparat către o

funcție de management al calității sau de asigurarea calității. Totuși, trebuie să existe o supraveghere a calității adecvată cu privire la toată durata de viață a validării.

1.4 Elementele cheie ale programului de calificare și validare trebuie clar definite și documentate într-un plan standard de validare (PSV) sau un document echivalent.

1.5 PSV sau documentul echivalent trebuie să definească sistemul de calificare/validare și să includă sau să facă referire la cel puțin următoarele:

- a) politica de calificare și validare;
- b) structura organizatorică a activităților de calificare și validare, inclusiv rolurile și responsabilitățile;
- c) o prezentare concisă a facilităților, sistemelor, echipamentelor și proceselor și a statutului calificării și validării lor;
- d) controlul schimbării și managementul deviațiilor pentru calificare și validare;
- e) îndrumări privind întocmirea criteriilor de acceptare;
- f) ;referiri la documentele existente;
- g) strategia de calificare și validare, inclusiv recalificarea, acolo unde este aplicabil.

1.6 În cazul unor proiecte mari și complexe, planificarea este foarte importantă și întocmirea de planuri standard de validare separate poate aduce claritate.

1.7 O abordare pe bază de management al riscului în domeniul calității trebuie utilizată pentru activitățile de calificare și validare. Evaluarea riscului trebuie repetată, dacă este cazul, ținând cont de cunoștințele avansate obținute din orice schimbare, în timpul fazei de proiectare sau de producție comercială. Modul în care evaluările riscului sunt utilizate pentru a sprijini activitățile de calificare și validare trebuie clar documentat.

1.8 În timpul activităților de calificare și validare trebuie efectuate verificări adecvate pentru a se asigura integritatea tuturor datelor obținute.

2. Documente, inclusiv PSV

2.1 Buna practică privind documentația este importantă pentru a sprijini managementul cunoașterii pe parcursul duratei de viață a produsului.

2.2 Toate documentele întocmite în timpul calificării și validării trebuie să fie aprobate și autorizate de personal adecvat așa cum este definit în sistemul de calitate în domeniul farmaceutic.

2.3 În proiectele de validare complexe, relațiile între documente trebuie clar definite.

2.4 Trebuie să se întocmească protocoale de validare care să definească sistemele critice, atributele, parametrii și criteriile de acceptabilitate asociate.

2.5 Dacă este cazul, documentele de calificare pot fi combinate, de ex. calificarea la instalare (CI) și calificarea operațională (CO).

2.6 Înainte de aprobare, personal adecvat din cadrul companiei trebuie să confirme că protocoalele de validare și orice altă documentație, atunci când acestea provin de la o terță parte care furnizează servicii, sunt adecvate și în conformitate cu procedurile interne. Protocoalele furnizorului pot fi completate cu documente/teste adiționale, înainte de a fi utilizate.

2.7 Orice schimbare semnificativă în timpul execuției față de protocolul aprobat (de ex. criteriile de acceptare, parametrii de operare etc.) trebuie documentată ca deviație și justificată în mod științific.

2.8 Rezultatele care nu se încadrează în limitele criteriilor de acceptare predefinite trebuie înregistrate ca deviații și investigate complet conform procedurilor locale. Orice implicații asupra validării trebuie discutate în raport.

2.9 Verificarea validării și concluziile acesteia trebuie raportate și rezultatele obținute trebuie prezentate pe scurt, comparativ cu criteriile de acceptare.

2.10 O eliberare oficială pentru următoarea etapă în cadrul procesului de calificare și validare trebuie autorizată de personal responsabil relevant, fie ca parte a aprobării raportului de validare, fie sub forma unui document rezumativ, separat. Se poate acorda aprobarea condiționată pentru a trece la următoarea etapă de calificare atunci când anumite criterii de acceptare sau deviații nu sunt complet investigate și există o evaluare documentată a faptului că nu există niciun impact semnificativ asupra următoarei activități.

3 .Etapale de calificare a echipamentelor, facilităților, utilităților și sistemelor

3.1 Activitățile de calificare trebuie să ia în considerare toate etapele, de la dezvoltarea inițială a specificațiilor pentru cerințele utilizatorului până la utilizarea finală a echipamentului, facilității, utilității sau sistemului. Mai jos sunt indicate principalele etape și sunt sugerate câteva criterii (deși acestea depind de circumstanțele fiecărui proiect individual și pot fi diferite) care pot fi incluse în fiecare etapă:

Specificarea cerințelor utilizatorului (URS)

3.2 Specificația pentru un echipament, o facilitate, o utilitate sau un sistem trebuie definită în URS și/sau într-o specificație funcțională. Elementele esențiale de calitate trebuie incluse în această etapă și orice riscuri în

domeniul BPF trebuie reduse la un nivel acceptabil. URS trebuie să fie un punct de referință pe tot parcursul duratei valabilității validării.

Calificarea proiectului (CPr)

- 3.3. Următorul element în calificarea echipamentelor, facilităților, utilităților sau sistemelor, este calificarea proiectului (CPr) prin care trebuie demonstrată și documentată conformitatea proiectului cu BPF. Cerințele specificate în cerințele utilizatorului trebuie verificate în timpul calificării proiectului.

Testarea de acceptare la producător (FAT)/ testarea de acceptare la locul de fabricație (SAT)

- 3.4 Echipamentele, în special cele care includ tehnologii noi și complexe, pot fi evaluate, dacă este posibil, la sediul furnizorului înainte de livrare.
- 3.5 Înainte de instalare trebuie să se confirme că echipamentul corespunde cu URS/specificațiile funcționale la sediul furnizorului, dacă este cazul.
- 3.6 Când este adecvat și justificat, verificarea documentației și unele teste pot fi efectuate în timpul FAT sau în alte etape, fără a mai fi necesară repetarea în timpul calificării la instalare/operațională, dacă se poate demonstra că funcționalitatea nu este afectată de transport și instalare.
- 3.7 FAT poate fi completată de executarea SAT după recepția echipamentului la locul de fabricație.

Calificarea instalării (CI)

- 3.8. CI trebuie efectuată pentru echipamente, facilități, utilități sau sisteme.
- 3.9 CI trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
- i. verificarea instalării corecte a componentelor, instrumentelor, echipamentului, a tubulaturii și a utilităților comparativ cu proiectele și specificațiile;
 - ii. verificarea instalării corecte în baza criteriilor pre-definite;
 - iii. colectarea și verificarea instrucțiunilor de operare și utilizare de la furnizor și a cerințelor privind întreținerea;
 - iv. calibrarea instrumentelor;
 - v. verificarea materialelor de construcție.

Calificarea operațională (CO)

- 3.10. În mod normal, CO trebuie să urmeze după calificarea la instalare dar, în funcție de complexitatea echipamentului, poate fi realizată combinat în Calificarea instalării/operațională (CIO).
- 3.11. CO trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
- i. teste care au rezultat din cunoașterea proceselor, sistemelor și a echipamentelor pentru a asigura funcționarea sistemului în conformitate cu proiectul;
 - ii. teste care să confirme limitele de operare inferioare și superioare și/sau condițiile „celui mai rău caz”.
- 3.12 Efectuarea cu succes a CO trebuie să permită finalizarea procedurilor de calibrare, de operare și curățare, a instruirii operatorilor și a cerințelor de întreținere preventivă.

Calificarea performanței (CP)

- 3.13 CP trebuie în mod normal să urmeze după finalizarea reușită a CI și CO. Totuși, în unele cazuri poate fi adecvată realizarea sa împreună cu CO sau Validarea de Proces.
- 3.14 CP trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
- i. teste, folosind materiale din fabricație, substituenți calificați sau produse simulate dovedite a avea un comportament similar în condiții normale de operare, în condiția cea mai rea referitoare la mărimea seriei;
 - ii. teste care să acopere intervalul de operare a procesului, cu excepția cazului în care există dovezi documentate din faza de dezvoltare care să confirme limitele de operare.

4. Recalificarea

- 4.1 Echipamentul, facilitățile, utilitățile și sistemele trebuie evaluate cu o frecvență adecvată pentru a confirma că rămân într-o stare controlată.
- 4.2 Atunci când este necesară recalificarea și se efectuează după o perioadă de timp specificată, această perioadă trebuie justificată și criteriile de evaluare definite. În plus, trebuie evaluată posibilitatea unor mici schimbări în timp.

5. Validarea procesului

Generalități

- 5.1 Cerințele și principiile conturate în acest capitol se referă la fabricarea tuturor formelor farmaceutice dozate. Ele cuprind validarea inițială a proceselor noi, validarea ulterioară a proceselor modificate, transferul între locurile de fabricație și verificarea continuă a procesului. Se consideră implicit în această Anexă faptul că trebuie să existe un proces robust de dezvoltare a produsului pentru a permite o validare de proces reușită.
- 5.2 Capitolul 5 din prezenta anexă trebuie utilizat împreună cu ghidul actual al Agenției Europene a Medicamentului (EMA) privind Validarea Procesului.
- 5.2.1 Ghidul privind Validarea Procesului intenționează să ofere numai îndrumări cu privire la informațiile și datele care trebuie transmise ca parte a documentelor depuse pentru autorizare. Totuși, cerințele BPF pentru validarea procesului trebuie să continue pe toată durata de viață al produsului.
- 5.2.2 Această abordare trebuie aplicată pentru a corela produsul cu dezvoltarea procesului și va asigura validarea procesului de fabricație comercială și menținerea procesului sub control în timpul producției comerciale de rutină.
- 5.3 Procesele de fabricație pot fi dezvoltate utilizând o abordare tradițională sau verificarea continuă. Totuși, indiferent de abordarea aleasă, procesele trebuie să se dovedească a fi robuste și să asigure constant calitatea oricărui produs, înainte ca acesta să fie eliberat pe piață. Procesele de fabricație care utilizează abordarea tradițională trebuie să urmeze, când este posibil, un program de validare prospectivă, înainte de certificarea produsului. Validarea retrospectivă nu mai este considerată o abordare acceptabilă.
- 5.4 Validarea procesului pentru produsele noi trebuie să acopere toate concentrațiile produsului și locurile de fabricație. Utilizarea principiului grupării produselor („bracketing”) poate fi justificată pentru produsele noi în cazul cunoașterii extinse a procesului din timpul etapei de dezvoltare în legătură cu un program adecvat de verificare continuă.
- 5.5 Pentru produsele care sunt transferate de la un loc de fabricație la altul sau în cadrul aceluiași loc de fabricație, numărul seriilor de validare în cadrul validării procesului poate fi redus utilizând abordarea grupării produselor. Totuși, trebuie să fie disponibile cunoștințele existente despre produs, inclusiv validarea anterioară. Dacă se justifică, principiul grupării produselor

se poate utiliza pentru diferite concentrații, mărimi de serie și/sau mărimi/tipuri de ambalaje.

- 5.6 Pentru transferul locului de fabricație al produselor patrimoniale („legacy products”), procesul de fabricație și controalele trebuie să se facă în conformitate cu autorizația de punere pe piață și să îndeplinească standardele curente ale autorizațiilor de punere pe piață pentru produse de acest tip. Dacă este cazul, trebuie depuse variații la autorizația de punere pe piață.
- 5.7 Validarea procesului trebuie să stabilească dacă procesul poate să respecte în mod consecvent toate atributele de calitate și parametrii de proces care sunt considerați importanți pentru asigurarea statutului validat și a unei calități acceptabile a produsului. Trebuie clar documentată justificarea conform căreia parametrii de proces și atributele de calitate sunt identificați ca fiind critici sau nu, ținând cont de rezultatele activităților de evaluare a riscului.
- 5.8 În mod normal, seriile fabricate pentru validarea de proces trebuie să aibă aceeași mărime ca seriile care se intenționează a fi comercializate, iar utilizarea oricărei alte mărimi de serie trebuie justificată sau specificată în alte secțiuni ale Ghidului BPF.
- 5.9 Echipamentele, facilitățile, utilitățile și sistemele utilizate pentru validarea de proces trebuie calificate. Metodele de testare trebuie validate conform scopului pentru care vor fi utilizate.
- 5.10 Indiferent de abordarea utilizată, cunoașterea procesului din studiile de dezvoltare sau din alte surse trebuie să fie accesibilă locului de fabricație pentru toate produsele, dacă nu se justifică altfel, și trebuie să constituie baza activităților de validare.
- 5.11 Pentru seriile de validare a procesului, poate fi implicat personal de la producție, dezvoltare sau de la un loc de fabricație de la care s-a transferat procesul. Seriile pot fi fabricate utilizând personal instruit în acord cu cerințele BPF și utilizând documentația aprobată. Este de așteptat ca personalul din producție să fie implicat în fabricația seriilor de validare pentru a ușura înțelegerea procesului.
- 5.12 Furnizorii de materii prime și materiale de ambalare critice trebuie să fie calificați înainte de fabricația seriilor de validare; orice altă situație trebuie documentată pe baza aplicării principiilor de management al riscului în domeniul calității.
- 5.13 Este foarte important să fie disponibile cunoștințe de bază privind procesul, pentru a justifica domeniul de proiectare (dacă s-a utilizat) și pentru

dezvoltarea oricăror modele matematice (dacă au fost utilizate) pentru a confirma o strategie de control a procesului.

- 5.14 Atunci când seriile de validare sunt eliberate pentru a fi distribuite pe piață, acest lucru trebuie definit anterior. Condițiile în care au fost fabricate trebuie să respecte integral BPF, criteriile de acceptare a validării, criteriile privind verificarea continuă a procesului (dacă s-a utilizat) și autorizația de punere pe piață sau autorizația de studiu clinic.
- 5.15. Referiri la validarea procesului în cazul medicamentelor pentru investigație clinică se găsesc în Anexa 13.

Validarea concurentă

- 5.16 În situații excepționale, atunci când există un raport beneficiu-risc puternic în favoarea pacientului, se poate accepta ca fabricația de rutină să înceapă și să se utilizeze validarea concurentă, înainte ca programul de validare să se termine. Totuși, decizia privind efectuarea unei validări concurente trebuie justificată, documentată în PSV și aprobată de personal autorizat.
- 5.17. Atunci când se utilizează validarea concurentă, trebuie să existe suficiente date care să vină în sprijinul concluziei că orice serie de produs este uniformă și îndeplinește criteriile de acceptare definite. Rezultatele și concluzia trebuie documentate oficial și trebuie să fie disponibile Persoanei Calificate înainte de certificarea seriei.

Validarea de proces tradițională

- 5.18 În abordarea tradițională, pentru a confirma reproductibilitatea sunt fabricate un număr de serii de produs finit în condiții de rutină.
- 5.19 Numărul de serii fabricate și numărul de probe prelevate trebuie să se bazeze pe principiile de management al riscului, să permită stabilirea intervalul normal de variație și a tendințelor și să furnizeze suficiente date pentru evaluare. Fiecare fabricant trebuie să determine și să justifice numărul de serii necesar pentru a demonstra un nivel ridicat de încredere că procesul este capabil să producă constant un produs de calitate.
- 5.20 Fără a aduce atingere art. 5.19, se consideră în general acceptabil că un număr de minim trei serii consecutive fabricate în condiții de rutină poate constitui o validare de proces. Un număr alternativ de serii poate fi justificat ținând cont de folosirea unor metode de fabricație standard sau dacă produse sau procese similare sunt deja utilizate la locul de fabricație. Un exercițiu de

validare inițial cu trei serii poate fi necesar a fi suplimentat cu date obținute din serii ulterioare ca parte a exercițiului de verificare continuă a procesului.

- 5.21 Trebuie întocmit un protocol de validare a procesului care să definească parametrii critici de proces (PCP), attributele critice de calitate (ACC) și criteriile de acceptare asociate care trebuie să se bazeze pe datele de dezvoltare sau pe cunoașterea documentată a procesului.
- 5.22 Protocoalele de validare de proces trebuie să includă, dar să nu se limiteze la, următoarele:
- i. o scurtă descriere a procesului și o referință la Dosarul Standard de Serie relevant;
 - ii. funcții și responsabilități;
 - iii. rezumatul ACC care vor fi investigate;
 - iv. rezumatul PCP și limitele lor;
 - v. rezumatul altor attribute și parametri (ne-critici) care vor fi investigați sau monitorizați în timpul activității de validare și motivul includerii lor;
 - vi. lista echipamentelor/facilităților care vor fi utilizate (inclusiv echipamentul de măsurare/monitorizare/înregistrare) și statutul calibrării lor;
 - vii. lista metodelor analitice și validarea metodelor, după caz;
 - h) controalele în proces propuse, criteriile lor de acceptare și motivul(motivele) pentru care este selectat fiecare control în proces;
 - i) teste suplimentare care vor fi efectuate împreună cu criteriile de acceptare;
 - j) planul de prelevare și motivația care stă la baza acestuia;
 - k) metode de înregistrare și evaluare a rezultatelor;
 - l) procesul de eliberare și certificare a seriilor (dacă este cazul).

Verificarea continuă a procesului

- 5.23 Pentru produsele dezvoltate conform abordării calității începând cu etapa de proiectare, atunci când în faza de dezvoltare s-a stabilit în mod științific că strategia de control stabilită asigură un grad ridicat de încredere în calitatea produsului, atunci verificarea continuă a procesului poate fi utilizată ca o alternativă la validarea de proces tradițională.
- 5.24 Trebuie definită metoda prin care procesul va fi verificat. Trebuie să existe o strategie de control justificată științific pentru attributele referitoare la materii prime, attributele critice de calitate și parametrii critici de proces pentru a confirma realizarea produsului. Aceasta trebuie să includă de asemenea evaluări periodice ale strategiei de control. Tehnologia analitică de proces și diverse controale statistice de proces pot fi utilizate ca instrumente. Fiecare fabricant trebuie să determine și să justifice numărul de serii necesar pentru a

demonstra un nivel ridicat de încredere că procesul este capabil să producă în mod constant un produs de calitate.

5.25 Sunt aplicabile și principiile generale prezentate la punctele 5.1-5.14.

Abordarea hibridă

5.26 Poate fi utilizat un hibrid între abordarea tradițională și verificarea continuă a procesului atunci când există o cunoaștere și înțelegere importante a produsului și procesului care au fost obținute din experiența de fabricație și din datele din istoricul seriilor.

5.27 De asemenea, această abordare poate fi utilizată pentru orice activitate de validare după schimbări sau în timpul verificării continue a procesului deși inițial produsul a fost validat utilizând abordarea tradițională.

Verificarea continuă a procesului pe parcursul duratei de viață

5.28 Paragrafele 5.28-5.32 sunt aplicabile pentru toate cele trei abordări privind validarea de proces menționate anterior, adică tradițională, continuă și hibrid.

5.29 Fabricanții trebuie să-și monitorizeze calitatea produsului pentru a se asigura că pe tot parcursul duratei de viață acesta se menține într-o stare controlată, iar principalele tendințe ale procesului sunt evaluate.

5.30 Extinderea și frecvența verificării continue de proces trebuie revizuite periodic. Oricând pe parcursul duratei de viață a produsului, poate fi necesară modificarea cerințelor ținând cont de nivelul actual de înțelegere a procesului și de performanța procesului.

5.31 Verificarea continuă a procesului trebuie efectuată conform unui protocol aprobat sau unui document echivalent și trebuie pregătit un raport corespunzător pentru a documenta rezultatele obținute. Trebuie utilizate instrumente statistice atunci când este cazul, pentru a veni în sprijinul concluziilor cu privire la variabilitatea și capabilitatea unui proces, cu scopul asigurării unui control adecvat.

5.32 Verificarea continuă a procesului trebuie utilizată pe tot parcursul duratei de viață, pentru a sprijini statutul validat al produsului așa cum a fost el documentat în Analiza Calității Produsului. Schimbările treptate pe parcursul timpului trebuie de asemenea luate în considerare și trebuie evaluată necesitatea unor acțiuni suplimentare, de ex. intensificarea prelevării.

6. Verificarea transportului

- 6.1 Produsele finite, medicamentele pentru investigație clinică, produsele vrac și probele prelevate trebuie transportate de la locul de fabricație în acord cu condițiile definite în autorizația de punere pe piață, cu eticheta aprobată, cu specificația produsului, sau așa cum justifică fabricantul.
- 6.2 Este cunoscut faptul că verificarea transportului poate fi dificilă deoarece sunt implicați factori variabili, totuși, rutele de transport trebuie clar definite. Variațiile sezoniere și de altă natură trebuie luate în considerare în timpul verificării transportului.
- 6.3 Trebuie întocmită o evaluare a riscului care să ia în considerare impactul variabilelor asupra procesului de transport, altele decât acele condiții care sunt permanent controlate sau monitorizate, de ex. întârzieri în transport, defectarea dispozitivelor de monitorizare, umplerea cu azot lichid, sensibilitatea produsului și orice alți factori relevanți.
- 6.4 Ca urmare a condițiilor variabile estimate a avea loc pe parcursul transportului, dacă nu se justifică altfel, trebuie efectuată monitorizarea continuă și înregistrarea oricăror condiții de mediu critice la care produsul poate fi supus.

7. Validarea ambalării

- 7.1 Variațiile parametrilor echipamentului de procesare în special în timpul ambalării primare poate avea un impact semnificativ asupra integrității și funcționării corecte a ambalajului, de ex. blistere, saci și componente sterile, prin urmare echipamentele de ambalare primară și secundară trebuie calificate.
- 7.2 Calificarea echipamentului utilizat pentru ambalarea primară trebuie efectuată pentru minimul și maximul intervalului de operare definit pentru parametrii critici de proces cum ar fi temperatura, viteza mașinii și presiunea de sigilare sau pentru orice alți factori.

8. Calificarea utilităților

- 8.1 Calitatea aburului, apei, aerului, a altor gaze etc. trebuie confirmată după instalare conform etapelor de calificare descrise mai sus în Secțiunea 3.
- 8.2 Perioada și extinderea calificării trebuie să țină cont de orice variații sezoniere, dacă este cazul și de utilizarea prevăzută pentru acea utilitate.

- 8.3 Pentru a diminua orice risc de eșec, trebuie realizată o evaluare a riscului atunci când există un contact direct cu produsul, de ex. pentru sistemele de încălzire, ventilație și aer-condiționat (IVAC) sau un contact indirect cum ar fi de exemplu prin intermediul unui schimbător de căldură.

9. Validarea metodelor de testare

- 9.1 Când este necesar, toate metodele de testare analitică folosite în timpul calificărilor, validărilor sau curățării trebuie validate având limite de detecție și cuantificare adecvate, așa cum este definit în Capitolul 6 al Ghidului de bună practică de fabricație.
- 9.2 Atunci când se efectuează testarea microbiologică a produsului, metoda trebuie validată pentru a confirma că produsul nu influențează recuperarea microorganismelor.
- 9.3 Atunci când se efectuează testarea microbiologică a suprafețelor în camerele curate, trebuie validată metoda de testare pentru a confirma că agentul de sanitizare nu influențează recuperarea microorganismelor.

10. Validarea curățării

- 10.1 Validarea curățării trebuie făcută pentru a confirma eficacitatea procedurii de curățare pentru toate echipamentele care intră în contact cu produsul. Pe baza unei justificări științifice adecvate, pot fi utilizați agenți de simulare. Atunci când sunt grupate echipamente similare, este necesară justificarea echipamentului specific selectat pentru validarea curățeniei.
- 10.2 Verificarea vizuală a curățeniei este o parte importantă a criteriilor de acceptare pentru validarea curățării. În general nu este acceptabil ca acest criteriu să fie singurul folosit. Nu se consideră o practică acceptabilă aplicarea de curățări repetate și retestări până se obțin rezultate satisfăcătoare pentru reziduuri.
- 10.3 Este cunoscut faptul că finalizarea unui program de validare a curățării poate dura o perioadă de timp și poate fi necesară o validare cu verificare după fiecare serie în cazul anumitor produse, de ex. medicamentele pentru investigație clinică. Trebuie să existe date suficiente din verificări pentru a veni în sprijinul concluziei că echipamentul este curat și disponibil pentru a fi utilizat.
- 10.4 Validarea trebuie să țină cont de nivelul de automatizare din procesul de curățare. Atunci când se folosește un proces automat, utilitatea sau

echipamentul respectiv trebuie validat pe tot intervalul lor normal de operare.

- 10.5 Trebuie întocmită o evaluare pentru toate procesele de curățenie pentru a determina factorii variabili care influențează eficacitatea și performanța curățării, de ex. operatorii, nivelul detaliilor din procedură cum ar fi timpul de clătire etc. Dacă factorii variabili au fost identificați, cazul cel mai rău posibil trebuie utilizat ca bază pentru studiile de validare a curățării.
- 10.6 Limitele pentru reziduuri de produs trebuie să se bazeze pe evaluarea toxicologică²³. Justificarea limitelor selectate trebuie documentată într-o evaluare a riscului care include toate referințele doveditoare. Trebuie stabilite limite privind îndepărtarea agenților de curățenie utilizați. Criteriile de acceptare trebuie să țină cont de efectul potențial cumulativ al multiplelor piese de echipament în succesiunea echipamentelor de proces.
- 10.6.1 Macromoleculele și peptidele cu utilizare terapeutică sunt cunoscute a se degrada și denatura când sunt expuse la valori extreme de pH și/sau de temperatură și, pot deveni farmacologic inactive. O evaluare toxicologică poate să nu fie aplicabilă în astfel de circumstanțe.
- 10.6.2 Nu este fezabilă testarea reziduurilor specifice de produs și pot fi selectați alți parametri reprezentativi, de. ex. carbon organic total (TOC) și conductivitate.
- 10.7 Riscul prezentat de contaminarea microbiană sau cu endotoxine trebuie luat în considerare în timpul dezvoltării protoalelor de validare a curățării.
- 10.8 Trebuie luată în considerare influența perioadei de timp dintre fabricație și curățare și a celei dintre curățare și utilizare pentru a defini timpii de menținere a statutului „curat”, respectiv „murdar” pentru procesul de curățare.
- 10.9 Atunci când se efectuează fabricație în campanie, impactul privind ușurința cu care se face curățenie la sfârșitul campaniei trebuie luată în considerare, iar durata maximă a campaniei (ca timp și/sau număr de serii) trebuie să constituie baza pentru exercițiile de validare a curățării.
- 10.10 Atunci când se utilizează abordarea produsului care reprezintă cazul cel mai rău posibil ca model pentru validarea curățării, trebuie furnizată o justificare științifică privind alegerea produsului care reprezintă cazul cel mai rău posibil și trebuie evaluat impactul introducerii unui nou produs la locul de fabricație. Criteriile pentru determinarea cazului cel mai rău posibil pot include solubilitatea, ușurința de curățare, toxicitatea și potența.

²³ A se vedea Ghidul EMA privind stabilirea limitelor de expunere pertinente pentru sănătate, în vederea utilizării la identificarea riscului pentru fabricația medicamentelor în spații comune

- 10.11 Protocoalele de validare a curățării trebuie să specifice sau să facă referire la locurile de unde se prelevează probe, cu justificarea alegerii acestor locuri și să definească criteriile de acceptare.
- 10.12 Prelevarea trebuie efectuată prin metoda tamponului și/sau metoda clătirii sau prin alte metode în funcție de echipamentul de fabricație. Materialul și metoda de prelevare nu trebuie să influențeze rezultatul. Trebuie demonstrat că este posibilă recuperarea pentru toate materialele care intră în contact cu produsul, care sunt prelevate de pe echipament, prin toate metodele de prelevare utilizate.
- 10.13 Procedura de curățare trebuie aplicată de un număr de ori adecvat, stabilit pe baza analizei riscului și trebuie să fie îndeplinite criteriile de acceptare pentru a demonstra că metoda este validată.
- 10.14 Atunci când un proces de curățare nu este eficient sau nu este adecvat pentru unele echipamente, trebuie să se utilizeze echipamente dedicate sau alte măsuri adecvate pentru fiecare produs așa cum se precizează în capitolele 3 și 5 ale Ghidului BPF Partea I.
- 10.15 Atunci când se efectuează curățare manuală, este important în mod special ca eficacitatea procesului manual să fie confirmată cu o frecvență justificată.

11. Controlul schimbărilor

- 11.1. Controlul schimbării este o parte importantă a managementului cunoașterii și trebuie tratat ca parte a sistemului calității în domeniul farmaceutic.
- 11.2 Trebuie să existe proceduri scrise care să descrie măsurile care trebuie luate, dacă se propune o schimbare referitoare la o materie primă, component al produsului, echipament, localuri, gama de produse, metoda de fabricație sau de testare, mărimea seriei, proiectarea spațiului sau orice altă schimbare pe parcursul duratei de viață care poate afecta calitatea produsului sau reproductibilitatea procesului.
- 11.3 Acolo unde se utilizează domeniul de proiectare (design space), impactul schimbărilor asupra domeniului de proiectare trebuie luat în considerare comparativ cu cel aprobat în autorizația de punere pe piață și trebuie evaluată necesitatea unor acțiuni de reglementare.
- 11.4 Trebuie utilizat managementul riscului în domeniul calității pentru a evalua schimbările planificate cu scopul de a determina impactul potențial asupra calității produsului, sistemelor de calitate în domeniul farmaceutic, documentației, validării, statutului autorizării, calibrării, întreținerii și asupra

oricăror altor sisteme pentru a evita consecințele neintenționate și pentru a planifica orice validare de proces, verificare sau recalificare necesare.

- 11.5 Schimbările trebuie autorizate și aprobate de persoane responsabile sau de personal relevant, împuternicit în acord cu sistemul calității în domeniul farmaceutic.
- 11.6 Înainte de aprobarea finală a schimbării trebuie analizate datele furnizate în susținerea deciziei, de ex. copii ale documentelor, pentru a confirma că impactul schimbării a fost demonstrat.
- 11.7 După implementare și când este cazul, trebuie efectuată o evaluare a eficacității schimbării pentru a confirma că aceasta a fost implementată cu succes.

12. Glosar

În cele ce urmează sunt definiți termenii utilizați în prezenta anexă, referitori la calificare și validare, care nu apar în glosarul actualului ghid BPF.

Abordare tradițională

O abordare a dezvoltării produsului în care punctele stabilite și intervalul de operare a parametrilor de proces sunt definite pentru a asigura reproductibilitatea.

Agenți de simulare

Un material care aproximează îndeaproape caracteristicile fizice și, unde este practic, cele chimice (de ex. vâscozitate, dimensiunea particulelor, pH etc.) ale produsului supus validării.

Atribut critic de calitate (ACC)

O proprietate sau caracteristică fizică, chimică, biologică sau microbiologică care trebuie să se încadreze în limite, într-un interval sau o distribuție aprobate, pentru a asigura calitatea dorită a produsului. (ICHQ8)

Calificarea instalării

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilitățile, sistemele și echipamentele instalate sau modificate, sunt conforme cu proiectul aprobat și cu recomandările fabricantului.

Calificarea operațională

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că facilitățile sistemele și echipamentele instalate sau modificate, operează în limitele stabilite anticipat.

Calificarea performanțelor

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că sistemele și echipamentele pot funcționa eficient și reproductibil, conform metodelor aprobate pentru proces și a specificațiilor produsului.

Calificarea proiectării

Verificarea, pe bază de documente, care atestă că proiectul propus pentru facilități, sisteme și echipamente este corespunzător scopului propus.

Calitatea începând cu etapa de proiectare (quality by design)

O abordare sistematică care începe cu obiective predefinite și pune accent pe înțelegerea produsului și procesului și pe controlul procesului, pe baze științifice și de management al riscului în domeniul calității.

„Cazul cel mai rău”

O condiție, sau un set de condiții care include limitele superioare și inferioare și circumstanțele procesării, prevăzute în procedurile standard de operare, care asigură cea mai mare șansă de eșec a procesului sau a produsului, în comparație cu condițiile ideale. Astfel de condiții nu induc neapărat un eșec de proces sau produs.

Cerințele utilizatorului

Un set de cerințe ale proprietarului, ale utilizatorului și cerințe tehnologice, necesare și suficiente pentru a crea un proiect fezabil care să îndeplinească scopul intenționat al sistemului.

Controlul schimbării

Un sistem oficial prin care reprezentanți calificați aparținând unor discipline corespunzătoare verifică schimbările propuse sau pe cele actuale, care pot afecta statutul validat al facilităților, sistemelor, echipamentelor sau proceselor. Scopul este de a determina necesitatea unei acțiuni care să asigure și să documenteze că sistemul este menținut în starea validată.

Domeniul de proiectare (design space)

Combinăția și interacțiunea multidimensională a variabilelor de intrare (de ex. atributele materialelor) și a parametrilor de proces despre care s-a demonstrat că asigură calitatea. Lucrul în cadrul domeniului de proiectare nu este considerat schimbare. Ieșirea din domeniul de proiectare se consideră a fi o schimbare care în mod normal trebuie să inițieze procesul de schimbare în domeniul reglementărilor post-aprobare. Domeniul de proiectare este propus de aplicant și face subiectul evaluării și aprobării în cadrul procesului de autorizare (ICHQ8)

Durata de viață

Toate etapele din viața unui produs, echipament sau facilitate de la dezvoltarea sau utilizarea inițială până la încetarea utilizării.

Managementului cunoașterii

O abordare sistematică a achiziției, analizei, depozitării și diseminării informațiilor. (ICHQ10)

Managementul riscului în domeniul calității

Un proces sistematic de evaluare, control, comunicare și analiză a riscurilor în domeniul calității pe durata de viață. (ICHQ9)

Parametru critic de proces (PCP)

Un parametru de proces a cărui variabilitate are un impact asupra atributelor critice de calitate și deci, trebuie monitorizat sau controlat pentru a asigura că procesul produce calitatea dorită. (ICHQ8)

Principiul grupării produselor (bracketing approach)

O abordare științifică a validării bazată pe risc, astfel încât doar seriile aflate la extremele anumitor factori de proiectare predeterminați și justificați, cum ar fi concentrația, mărimea seriei și/sau mărimea ambalajului, sunt testate în timpul procesului de validare. Conceptul presupune că validarea oricărui nivel intermediar este reprezentată prin validarea extremelor. Atunci când este validată o gamă de concentrații, principiul grupării produselor poate fi aplicat dacă concentrațiile sunt identice sau în strânsă legătură cu compoziția, de ex. pentru o gamă de comprimate fabricate cu greutate diferite la comprimare dintr-o bază de granule similare sau pentru o gamă de capsule fabricate prin umplerea de greutate diferite în capsulă din aceeași compoziție de bază în capsule de mărimi diferite. Principiul grupării produselor poate fi aplicat pentru mărimi diferite de recipiente sau diferite tipuri de materiale umplute în același tip de recipient închis.

Realizarea produsului

Obținerea unui produs cu atribute de calitate adecvate pentru îndeplinirea cerințelor pacienților, ale profesioniștilor în domeniul sănătății și ale autorităților de reglementare și cerințelor clienților interni. (ICHQ10)

Stare controlată

O condiție prin care un set de controale asigură în mod consistent o performanță acceptabilă a produsului și a calității produsului.

Strategie de control

Un set de controale planificate derivate din înțelegerea actualizată a produsului și a procesului, care asigură realizarea procesului și calitatea produsului. Controalele pot include parametri și atribute referitoare la substanța activă, materialele și componentele produsului, facilități și condițiile de operare a echipamentelor, controale în proces, specificații ale produsului finit și metodele asociate, precum și frecvența de monitorizare și control (ICH Q10)

Validarea concurentă

Validarea realizată în circumstanțe excepționale, justificată pe baza unor beneficii semnificative ale pacientului, atunci când protocolul de validare este executat concurent cu comercializarea seriilor de validare.

Validarea curățării

Dovada, pe bază de documente, a faptului că o procedură de curățenie aprobată va îndepărta de fiecare dată produsul anterior sau agenții de curățare utilizați pentru echipament, sub o limită stabilită științific pentru nivelul maxim de reziduu admis.

Validarea procesului

Evidența, pe bază de documente care atestă că procesul, condus la parametrii stabiliți, se desfășoară eficient și reproductibil pentru a fabrica medicamente care să se încadreze în specificațiile și atributele de calitate prestabilite.

Validarea prospectivă

Validarea desfășurată înaintea începerii activității de fabricație de rutină a produselor care se intenționează a fi comercializate.

Verificarea continuă a procesului

O abordare alternativă a validării de proces prin care performanța procesului de fabricație este continuu monitorizată și evaluată. (ICHQ8)

Verificarea pe parcursul procesului (cunoscută ca verificarea continuată a procesului)

Dovezi documentate că procesul rămâne într-o stare de control pe parcursul fabricației comerciale.

Verificarea curățării

Culegerea de dovezi prin analiză chimică după fiecare serie/campanie pentru a arăta că reziduurile de produs anterior sau de agenți de curățare utilizați pentru echipament au fost reduse sub o limită stabilită științific pentru nivelul maxim de reziduu.

- **Ghid privind evaluarea standardizată a riscului pentru identificarea bunei practici de fabricație corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman**

Introducere

Prezentul ghid se bazează pe articolul 756 litera d) din Legea 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul și transpune documentul UE 2015/C 95/02 publicat în Jurnalul Oficial ale UE volumul 58 din data 23.04.2015.

În conformitate cu articolul 754 aliniatul (f) al doilea paragraf din Legea 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul, deținătorul unei autorizații de fabricație este obligat să garanteze că excipienții sunt adecvați utilizării în medicamente, prin stabilirea bunei practici de fabricație (BPF) corespunzătoare. Buna practică de fabricație (BPF) corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman este stabilită pe baza unei evaluări standardizate a riscului în conformitate cu prezentul ghid. Evaluarea riscului are în vedere cerințele din cadrul altor sisteme de calitate corespunzătoare, precum și sursa excipienților și utilizarea preconizată a acestora și cazurile anterioare de neconformități de calitate. Deținătorul autorizației de fabricație garantează aplicarea ghidurilor BPF corespunzătoare stabilite. Deținătorul autorizației de fabricație documentează măsurile luate.

Procedura de evaluare a riscului/de management al riscului generat de excipienți ar trebui inclusă în sistemul de calitate în domeniul farmaceutic al deținătorului autorizației de fabricație.

Deținătorii autorizațiilor de fabricație trebuie să păstreze documentația privind evaluarea/managementul riscului BPF corespunzătoare pentru excipienți disponibilă în vederea analizării sale de către inspectorii BPF. În vederea facilitării îmbunătățirii continue, schimbul de informații relevante cu producătorul excipientului, privind evaluarea riscurilor ar trebui să fie luat în considerare.

O evaluare a riscurilor, astfel cum este prezentată în acestul ghid, ar trebui să fie efectuată pentru excipienții medicamentelor de uz uman până la data de 21 martie 2016.

CAPITOLUL 1 – DOMENIUL DE APLICARE

- 1.1 Prezentul ghid se aplică evaluării riscului pentru stabilirea BPF corespunzătoare pentru excipienții medicamentelor de uz uman. În conformitate cu articolul 695 aliniatul 2² din Legea 95/2006, Titlul XVII - Medicamentul, un excipient este orice constituent al unui medicament care nu este substanța activă sau materialul de ambalare.
- 1.2 Prezentul ghid nu vizează substanțele adăugate pentru a stabiliza substanțele active care nu pot exista individual.

CAPITOLUL 2 – DETERMINAREA BPF CORESPUNZĂTOARE PE BAZA TIPULUI DE EXCIPIENT ȘI A UTILIZĂRII ACESTUIA

- 2.1 În hotărârea Consiliului Științific al Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale care adoptă nr. 10/2015, Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, Partea a III-a: documente privind BPF, ghidul Q9 al Conferinței internaționale pentru armonizare (ICH) privind managementul riscului privind calitatea (ICH Q9), pot fi găsite principii și exemple de instrumente pentru managementul riscului referitor la calitate, care sunt aplicabile diferitelor aspecte ale calității farmaceutice, inclusiv excipienților.
- 2.2 Aceste principii de management al riscului privind calitatea trebuie să fie folosite pentru a evalua riscurile legate de calitate, siguranța și funcția fiecărui excipient, precum și pentru a clasifica excipientul în cauză, de exemplu, ca prezentând un risc mic, un risc mediu sau un risc mare. În acest scop, ar trebui utilizate instrumentele de management al riscului referitor la calitate, precum cele enumerate în Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, Partea a III-a, ICH Q9 (de exemplu, analiza pericolelor și punctelor critice de control – HACCP).
- 2.3 Pentru fiecare excipient al fiecărui producător utilizat, deținătorul autorizației de fabricație trebuie să identifice riscurile referitoare la calitate, siguranța și funcția fiecărui excipient, de la sursa sa – fie animală, minerală, vegetală, sintetică etc. – până la încorporarea sa în forma farmaceutică finită. Domeniile care ar trebui să fie luate în considerare ar trebui să includă, dar să nu se limiteze la următoarele:
- i. encefalopatia spongiformă transmisibilă;
 - ii. potențialul de contaminare virală;
 - iii. potențialul de contaminare microbiologică sau de contaminare cu endotoxine sau pirogene;
 - iv. în general, prezența potențială a oricăror impurități provenite de la materiile prime, de exemplu aflatoxine sau pesticide, sau generate ca parte a procesului și transmise mai departe, de exemplu solvenți reziduali și catalizatori;
 - v. garantarea sterilității în cazul excipienților declarați ca fiind sterili;
 - vi. prezența potențială a oricăror impurități transmise de alte procese, în absența echipamentelor și/sau localurilor dedicate;
 - vii. controlul mediului înconjurător și condițiile de depozitare/transport, inclusiv gestionarea lanțului de frig, după caz;
 - viii. complexitatea lanțului de aprovizionare;
 - ix. stabilitatea excipientului;
 - x. dovada integrității ambalajului.

2.4 În plus, în ceea ce privește utilizarea și funcția fiecărui excipient, deținătorul autorizației de fabricație trebuie să ia în considerare:

- i. forma farmaceutică și utilizarea medicamentului care conține excipientul;
- ii. funcția excipientului în formulare, de exemplu, lubrifiant într-un produs sub formă de comprimat sau conservant într-o formulare lichidă etc;
- iii. proporția excipientului în compoziția medicamentului;
- iv. cantitatea de excipient ingerată zilnic de către pacient;
- v. orice defecte de calitate/modificări frauduloase cunoscute în ceea ce privește excipientul, atât în general, cât și la nivelul unei companii locale;
- vi. dacă excipientul este un compozit;
- vii. impactul cunoscut sau potențial asupra atributelor critice de calitate ale medicamentului;
- viii. alți factori identificați sau cunoscuți ca fiind relevanți pentru asigurarea siguranței pacienților.

2.5 După stabilirea și documentarea profilului de risc al excipientului, deținătorul autorizației de fabricație ar trebui să stabilească și să documenteze elementele din Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman pe care le consideră necesare pentru a controla și a menține calitatea excipientului, de exemplu anexa 1 și/sau anexa 2 ale Părții I: Cerințe de bază pentru medicamente; Partea a II-a: Cerințe de bază pentru substanțele active folosite ca materii prime.

2.6 Aceste elemente vor varia în funcție de sursă, de lanțul de aprovizionare și de utilizarea ulterioară a excipientului, dar deținătorul autorizației de fabricație trebuie să ia în considerare cel puțin următoarele elemente BPF de nivel ridicat:

- i. instituirea și punerea în aplicare a unui sistem eficient de asigurare a calității în domeniul farmaceutic ;
- ii. personal suficient, competent și calificat în mod corespunzător;
- iii. fișe de post detaliate pentru personalul de conducere și de supraveghere responsabil cu activitățile de producție și de asigurare a calității;
- iv. programe de instruire pentru întregul personal implicat în activitățile de producție și în domeniul calității;
- v. programe de instruire privind sănătatea, igiena și îmbrăcămintea, care au fost identificate ca necesare pentru operațiunile avute în vedere;
- vi. furnizarea și întreținerea spațiilor și echipamentelor adecvate pentru operațiunile avute în vedere;

- vii. un sistem/sisteme de documente care să acopere toate procesele și specificațiile pentru diferitele operațiuni de producție și în domeniul calității;
- viii. sisteme de codificare și de identificare a materiilor prime, a intermediarilor și a excipienților pentru a permite trasabilitatea completă;
- ix. program de calificare a furnizorilor;
- x. un sistem de control al calității excipientului și o persoană responsabilă, independentă de producție, pentru a elibera seriile;
- xi. păstrarea de registre pentru materialele utilizate și pentru excipienți și păstrarea contraprobelor de excipienți pentru perioadele precizate în Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman , Partea a II-a;
- xii. sisteme care să asigure că orice activitate contractată face obiectul unui contract scris;
- xiii. menținerea unui sistem eficient pentru verificarea reclamațiilor și rechemarea excipienților;
- xiv. un sistem de management al schimbărilor și al deviațiilor;
- xv. un program de autoinspecții;
- xvi. controlul mediului înconjurător și condițiile de depozitare.

CAPITOLUL 3 – STABILIREA PROFILULUI DE RISC AL PRODUCĂTORULUI EXCIPIENTULUI

- 3.1 După stabilirea BPF corespunzătoare, ar trebuie efectuată o analiză a diferențelor („gap analysis”) în domeniul BPF necesară în ceea ce privește activitățile și capacitățile producătorului excipientului.
- 3.2 Informații/dovezi în sprijinul analizei diferențelor ar trebui obținute printr-un audit sau prin informații primite de la producătorul excipientului.
- 3.3 Trebuie să se țină cont de certificările sistemelor de calitate și/sau de certificările BPF deținute de producătorul excipientului, precum și de standardele pe baza cărora aceste certificări au fost acordate, deoarece astfel de certificări pot îndeplini cerințele.
- 3.4 Ar trebui documentate toate diferențele identificate în activitățile și capacitățile producătorului excipientului în raport cu BPF necesară. În plus, deținătorul autorizației de fabricație ar trebui să efectueze o evaluare a riscurilor suplimentară pentru a determina profilul de risc, de exemplu, risc mic, risc mediu sau risc mare, pentru producătorul excipientului în cauză. În acest scop, ar trebui utilizat Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, partea a III-a, ICH Q9. În acest sens, ar trebui utilizate instrumentele de management al riscului referitor la calitate – HACCP etc.

3.5 Deținătorul autorizației de fabricație ar trebui să dispună de o serie de strategii (acceptare, control, respingere) pentru diferitele profiluri de risc și, pe baza acestora, ar trebui instituită o strategie de control, de exemplu audit, examinarea documentelor și testarea.

CAPITOLUL 4 – CONFIRMAREA APLICĂRII BPF CORESPUNZĂTOARE

4.1 După definirea BPF corespunzătoare pentru excipient și a profilului de risc al producătorului, ar trebui efectuată o evaluare continuă a riscurilor prin mecanisme precum:

- i. numărul de neconformități asociate cu seriile de excipienți primite;
- ii. tipul/gravitatea acestor neconformități;
- iii. monitorizarea și analiza tendințelor calității excipientului;
- iv. pierderea certificării sistemului de calitate relevant și/sau a certificării BPF de către producătorul excipientului;
- v. observarea tendințelor în ceea ce privește atributele de calitate ale medicamentului; acestea vor depinde de natura și rolul excipienților;
- vi. examinarea schimbărilor organizaționale, procedurale sau tehnice/de proces în cazul producătorului excipientului;
- vii. auditarea/reauditarea producătorului excipientului;
- viii. chestionare.

Pe baza rezultatelor evaluării riscului, strategia de control stabilită ar trebui să fie reexaminată și revizuită, după caz.

- **Modelul pentru “confirmarea scrisă” pentru substanțe active utilizate la medicamente de uz uman exportate în Uniunea Europeană, în acord cu art. 755¹ alin. 2 lit. b din Legea 95/2006, Titlul XVII-Medicamentul**

Versiunea 2.0

1. Ordonanța de Urgență 91/2012 care modifică Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-Medicamentul introduce noi reguli privind importul de substanțe active: conform art. 755¹ alin. 2 lit. b, substanțele active pot fi importate dacă, printre altele, sunt însoțite de o **confirmare scrisă** emisă de autoritatea competentă a țării terțe exportatoare prin care să se confirme faptul că locul de fabricație al substanței active exportate respectă standardele de bună practică și de control echivalente cu cele din Uniunea Europeană.
2. Formatul în limba engleză pentru această confirmare scrisă este inclus mai jos, urmat de traducerea sa în limba română pentru informare.

Letterhead of the issuing regulatory authority

Written confirmation for active substances exported to the European Union (EU) for medicinal products for human use, in accordance with Article 46b(2)(b) of Directive 2001/83/EC

Confirmation no. (given by the issuing regulatory authority):

.....

1. Name and address of site (including building number, where applicable):

.....

2. Manufacturer's licence number(s)²⁴:

.....

REGARDING THE MANUFACTURING PLANT UNDER (1) OF THE FOLLOWING
ACTIVE
SUBSTANCE(S) EXPORTED TO THE EU FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN
USE

Active substance(s) ²⁵ :	Activity(ies) ²⁶ :

THE ISSUING REGULATORY AUTHORITY HEREBY CONFIRMS THAT:

The standards of good manufacturing practice (GMP) applicable to this manufacturing plant are at least equivalent to those laid down in the EU (= GMP of WHO/ICH Q7);

The manufacturing plant is subject to regular, strict and transparent controls and to the effective enforcement of good manufacturing practice, including repeated and unannounced inspections, so as to ensure a protection of public health at least equivalent to that in the EU;

and

In the event of findings relating to non-compliance, information on such findings is supplied by the exporting third country without delay to the EU²⁷.

Date of inspection of the plant under (1). Name of inspecting authority if different from the issuing regulatory authority:

.....

This written confirmation remains valid until

.....

The authenticity of this written confirmation may be verified with the issuing regulatory authority.

²⁴ Where the regulatory authority issues a licence for the site. Record 'not applicable' in case where there is no legal framework for issuing of a licence.

²⁵ Identification of the specific active substances through an internationally-agreed terminology (preferably international nonproprietary name).

²⁶ For example, 'Chemical synthesis', 'Extraction from natural sources', 'Biological processes', 'Finishing steps'.

²⁷ qdefect@ema.europa.eu

This written confirmation is without prejudice to the responsibilities of the manufacturer to ensure the quality of the medicinal product in accordance with Directive 2001/83/EC.

Address of the issuing regulatory authority:

.....
.....

Name and function of responsible person:

.....
.....

E-mail, Telephone no., and Fax no.:

.....
.....

Signature *Stamp of the authority and date*

ANTETUL AUTORITĂȚII DE REGLEMENTARE EMITENTE

Confirmare scrisă pentru substanțe active utilizate la medicamente de uz uman exportate în Uniunea Europeană, în acord cu art. 46b(2)(b) al Directivei 2001/83/EC

Confirmare nr. (acordat de autoritatea emitentă):

.....
1. Numele și adresa locului de fabricație (inclusiv numărul clădirii, dacă este aplicabil):

.....
2. Numărul autorizației de fabricație²⁸:

.....
REFERITOR LA LOCUL DE FABRICAȚIE DE LA PUNCTUL (1) PENTRU URMĂTOARELE SUBSTANȚE ACTIVE EXPORTATE ÎN UE PENTRU UTILIZARE ÎN FABRICAȚIA MEDICAMENTELOR PENTRU UZ UMAN

Substanța activă ²⁹	Activitate(activități) ³⁰

AUTORITATEA DE REGLEMENTARE CONFIRMĂ CĂ:

Standardele de bună practică de fabricație (BPF) aplicabile locului de fabricație sunt cel puțin echivalente cu cele din Uniunea Europeană (= BPF WHO/ICHQ7);

Fabrica respectivă este supusă unor controale periodice, stricte și transparente și unei implementări efective a bunei practici de fabricație, inclusiv prin inspecții repetate și neanunțate, astfel încât să se garanteze o protecție a sănătății publice cel puțin echivalentă cu cea din Uniunea Europeană;

În cazul în care se descoperă cazuri de nerespectare a BPF, informațiile cu privire la aceste constatări sunt furnizate fără întârziere Uniunii Europene³¹ de către țara terță exportatoare.

Data inspecției la locul de fabricație de la punctul (1). Numele autorității care a efectuat inspecția dacă este diferită de autoritatea de reglementare emitentă:

.....
Această confirmare scrisă rămâne validă până la:

.....
Autenticitatea acestei confirmări scrise poate fi verificată la autoritatea de reglementare emitentă. Această confirmare scrisă nu influențează responsabilitățile fabricantului de a asigura calitatea medicamentelor în acord cu Directiva 2001/83/EC.

Adresa autorității de reglementare emitentă:

.....
Numele și funcția persoanei responsabile:

.....
E-mail, telefon, fax:

.....

²⁸ Atunci când autoritatea de reglementare emite o autorizație pentru acel loc. Se va scrie “neaplicabil” în cazul în care nu există un cadru legal pentru emiterea autorizației

²⁹ Identificarea substanței active într-o terminologie agreată la nivel internațional (de preferat denumirea comună internațională)

³⁰ De ex. “sinteză chimică”, “extracție din surse naturale”, “proces biologice”, “etape finale”

³¹ qdefect@ema.europa.eu

HOTĂRÂREA NR. 24/03.07.2015

de aprobare a modificării Anexei la HCS nr.2/22.04.2014 referitoare la aprobarea Reglementărilor pentru autorizarea unităților care pot efectua studii clinice în domeniul medicamentelor de uz uman

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 3.07.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic: Anexa la Hotărârea Consiliului științific (HCS) al ANMDM nr.2/2014 se modifică după cum urmează:

1. Art. 5 (2), lit. d) se modifică și va avea următorul cuprins:

“d) -lista procedurilor standard de operare proprii (vezi Anexa nr. 2 pentru lista minimă a procedurilor standard de operare) sau certificarea implementării unui sistem de management al calității în conformitate cu standardele ISO în vigoare aplicabile studiilor clinice;

-certificarea ISO devine obligatorie de la 1 ianuarie 2017”;

2. Art.11, lit. d) se modifică și va avea următorul cuprins:

“d) -lista procedurilor standard de operare proprii (vezi Anexa nr. 2 pentru lista minimă a procedurilor standard de operare) sau certificarea implementării unui sistem de management al calității în conformitate cu standardele ISO în vigoare aplicabile studiilor clinice;

-certificarea ISO devine obligatorie de la 1 ianuarie 2017”;

3. Art.20, lit. d) se modifică și va avea următorul cuprins:

“d) -lista procedurilor standard de operare proprii (vezi Anexa nr. 2 pentru lista minimă a procedurilor standard de operare) sau certificarea implementării unui sistem de management al calității în conformitate cu standardele ISO în vigoare aplicabile studiilor clinice;

-certificarea ISO devine obligatorie de la 1 ianuarie 2017”;

**PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim**

HOTĂRÂREA
NR. 25/03/07/2015

**de aprobare a modificării și completării Anexei la HCS nr.6/22.04.2014
referitoare la aprobarea Reglementărilor privind autorizarea de către
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a studiilor
clinice/notificarea la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor
Medicale a studiilor nonintervenționale efectuate cu medicamente de uz uman
în România**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 3.07.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic: Anexa la Hotărârea Consiliului științific (HCS) al ANMDM nr.6/2014 se modifică și se completează astfel:

1. Art. 13 se completează cu alineatele:

“ 3) ANMDM transmite o singură dată solicitări;

4) răspunsul la solicitările ANMDM se transmite în cel mult 30 de zile; în cazul în care răspunsul este incomplet, nu este satisfăcător ca fond, sau nu este transmis în termenul prevăzut, cererea de autorizare se respinge.”

2. Art. 17 se modifică și va avea următorul cuprins:

” Solicitantul depune la ANMDM copia opiniei Comisiei Naționale de Bioetică pentru Medicamente și Dispozitive Medicale (CNBMDM) de îndată ce devine disponibilă”.

3. Art. 18 se modifică și va avea următorul cuprins:

“Un studiu clinic poate începe numai dacă ANMDM a autorizat desfășurarea studiului clinic și CNBMDM a formulat o opinie favorabilă.”

4. Art. 26 se completează cu alineatele:

“3) ANMDM transmite o singură dată solicitări;

4) răspunsul la solicitările ANMDM se transmite în cel mult 30 de zile; în cazul în care răspunsul este incomplet, nu este satisfăcător ca fond, sau nu este transmis în termenul prevăzut, cererea de autorizare se respinge.”

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

HOTĂRÂREA Nr. 26/03.07.2015

referitoare la aprobarea versiunii în limba română a Termenilor Standard aprobați de Comisia Farmacopeii Europene pentru formele farmaceutice dozate cu administrare parenterală

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.07.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă versiunea în limba română a Termenilor Standard aprobați de Comisia Farmacopeii Europene (și care se regăsesc în *baza de date a Directoratului European pentru Calitatea Medicamentului – EDQM, complet revizuită, versiunea 14 noiembrie 2014*) pentru formele farmaceutice dozate cu administrare parenterală, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE				
FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE PARENTERALA				
Termen standard complet				
<i>Nr. Crt.</i>	<i>Statut</i>	<i>Limba engleza</i>	<i>Limba romana</i>	<i>Definitie</i>
1	In evaluare	<i>Concentrate for concentrate for solution for infusion</i>	<i>Concentrat pentru concentrat pentru soluție perfuzabila</i>	Preparat steril, lichid, care se dilueaza in lichidul specificat pentru a se obtine un concentrat pentru soluție perfuzabila, care la randul sau se dilueaza in lichidul specificat pentru a se obtine o soluție perfuzabila.
2	Curent	<i>Concentrate for dispersion for infusion</i>	<i>Concentrat pentru dispersie perfuzabilă</i>	-
3	Curent	<i>Concentrate for emulsion for infusion</i>	<i>Concentrat pentru emulsie perfuzabilă</i>	-
4	Curent	<i>Concentrate for haemodialysis solution</i>	<i>Concentrat pentru soluție pentru hemodializă</i>	(Draft) Soluție apoasa de electroliti destinata diluării cu apa de calitate adecvata pentru obtinerea unei soluții de hemodializa.
5	Curent	<i>Concentrate for solution for infusion</i>	<i>Concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>	(Draft) Preparat steril, lichid, care consta dintr-o soluție apoasa destinata diluării cu lichidul apos specificat pentru a se obtine o soluție perfuzabila. Poate fi adaugat unei soluții perfuzabile in timpul administrării.
6	Curent	<i>Concentrate for solution for injection</i>	<i>Concentrat pentru soluție injectabilă</i>	(Draft) Preparat steril, lichid, destinat diluării in lichidul specificat pentru a se obtine o soluție injectabila.
7	Curent	<i>Concentrate for solution for injection / infusion</i>	<i>Concentrat pentru soluție injectabilă perfuzabilă</i>	Acest termen trebuie utilizat in cazurile in care , din motive de siguranta, etapa de diluare trebuie efectuata intotdeauna inainte de administrare.

8	Retras	<i>Concentrate for suspension for infusion</i>	<i>Concentrat pentru suspensie perfuzabilă</i>	Termenul nu mai este aprobat pentru utilizare. Din motive de siguranță, suspensiile de particule solide nu se administrează intravenos, calea de administrare principală a perfuziilor. Formularile de dispersii lichide, altele decât suspensiile și emulsiile de particule solide, sunt denumite dispersii.
9	In evaluare	<i>Concentrate for suspension for injection</i>	<i>Concentrat pentru suspensie injectabilă</i>	Preparat steril, lichid destinat diluării în lichidul specificat pentru a se obține o suspensie injectabilă.
10	In evaluare	<i>Dispersion for concentrate for dispersion for infusion</i>	<i>Dispersie pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă</i>	Preparat steril, lichid, care constă dintr-o dispersie destinată preparării unui concentrat pentru dispersie perfuzabilă, care la rândul său trebuie diluat în lichidul specific pentru a se obține o dispersie perfuzabilă.
11	Curent - Nou	<i>Dispersion for infusion</i>	<i>Dispersie perfuzabilă</i>	Preparat steril lichid care constă din una sau mai multe faze din care, cel puțin una este dispersată în faza lichidă. Se introduce de obicei în volume mari, de obicei în fluxul sanguin circulator. Se utilizează numai când termenul emulsie perfuzabilă nu este adecvat. Sunt excluse preparatele solide sub formă de suspensie.
12	Curent	<i>Dispersion for injection</i>	<i>Dispersie injectabilă</i>	
13	In evaluare	<i>Dispersion for injection/infusion</i>	<i>Dispersie injectabilă / perfuzabilă</i>	Preparat steril, lichid care constă din două sau mai multe faze din care cel puțin una este dispersată în faza lichidă, destinat administrării prin injecție sau perfuzie. Termenul trebuie utilizat numai când termenul "emulsie injectabilă / perfuzabilă" nu este adecvat. Preparatele sub formă de suspensii solide sunt excluse.
14	In evaluare	<i>Emulsion for emulsion for injection</i>	<i>Emulsie pentru emulsie injectabilă</i>	Preparat steril lichid, care constă dintr-o emulsie destinată utilizării la prepararea unei emulsii injectabile.
15	Curent	<i>Emulsion for infusion</i>	<i>Emulsie perfuzabilă</i>	Preparat steril care constă dintr-o emulsie ulei în apă destinată introducerii, de obicei în volume mari, de obicei în fluxul sanguin circulator.

16	Curent - Nou	<i>Emulsion for injection</i>	<i>Emulsie injectabila</i>	(draft) Preparat steril uni-sau multidoza care consta dintr-o emulsie destinata administrarii prin injectare
17	Curent	<i>Emulsion for injection/infusion</i>	<i>Emulsie injectabilă / perfuzabila</i>	-
18	In evaluare	<i>Gas for dispersion for infusion</i>	<i>Gaz pentru dispersie perfuzabila</i>	Preparat steril care consta dintr-un gaz destinat amestecarii cu un lichid specificat pentru a se obtine o dispersie a gazului in lichid destinata administrarii prin perfuzie.
19	In evaluare	<i>Gas for dispersion for injection</i>	<i>Gaz pentru dispersie injectabila / perfuzabila</i>	Preparat steril care consta dintr-un gaz destinat amestecarii cu un lichid specificat pentru a se obtine o dispersie a gazului in lichid destinata administrarii prin injectie.
20	In evaluare	<i>Gas for dispersion for injection/infusion</i>	<i>Gaz pentru dispersie injectabila / perfuzabila</i>	Preparat steril care consta dintr-un gaz destinat amestecarii cu un lichid specific pentru a se obtine o dispersie a gazului in lichid, destinata administrarii prin injectie sau perfuzie.
21	Curent	<i>Gel for injection</i>	<i>Gel injectabil</i>	(draft) Preparat steril unidoza care consta dintr-un gel hidrofil destinat injectarii intr-un tesut sau organ specific.
22	In evaluare	<i>Granules for suspension for injection</i>	<i>Granule pentru suspensie injectabila</i>	Preparat steril, solid care consta din granule destinate dispersarii in lichidul specific pentru a se obtine o suspensie injectabila.
23	Curent	<i>Implant</i>	<i>Implant</i>	(Draft) Preparat steril, solid de forma si dimensiune adecvate implantarii. Poate fi preparat prin modelare sau alte mijloace decat comprimarea. Fiecare implant este conditionat intr-un recipient steril care poate fi prevazut cu un dispozitiv de administrare. Implanturile sunt destinate eliberarii pe o perioada mai mare de timp, in vederea obtinerii unui efect local sau sistemic. "Comprimatul implantabil", "Lantul implantabil", si "Matricea implantabila" se exclud.

24	Curent - Revizuit	<i>Implantation chain</i>	<i>Lant implantabil</i>	(Draft) Preparat steril, solid, care consta din sfere mici montate pe un fir nedegradabil pentru a forma un lant care permite indepartarea reziduurilor lantului dupa o anumita perioada de actiune. Fiecare lant implantabil este conditionat intr-un recipient steril. Lantul implantabil este destinat eliberarii pe o perioada mai mare de timp, in vederea obtinerii unui efect local sau sistemic.
25	Curent - Nou	<i>Implantation matrix</i>	<i>Matrice implantabila</i>	Preparat steril, solid care consta dintr-un material flexibil, absorbant (de exemplu collagen) de obicei impregnat cu un lichid de preparare, destinat implantarii in corp. Materialul poate fi taiat in bucati mai mici inainte de implantare si poate fi modelat in jurul unui tesut (de ex. un os) sau introdus intr-un dispozitiv medical, care este apoi implantat. Matricile implantabile sunt destinate eliberarii pe o perioada mai mare de timp , de obicei pentru obtinerea unui efect local. De obicei matricea dispare in timp. Cand produsul este ambalat ca matrice separata, pulbere si solvent (sau matrice si solutie), care se utilizeaza pentru prepararea matricei implantabile imediat inainte de utilizare, ar trebui utilizat termenul combinat adecvat; a se vedea de exemplu "pulbere, solvent si matrice pentru matrice implantabila".
26	In evaluare	<i>Implantation paste</i>	<i>Pasta implantabila</i>	Preparat steril, semi-solid care contine in proportie mare particule solide fin dispersate in baza , destinat implantarii in organism pentru eliberarea substantei/telor active pe o perioada mai mare de timp, de obicei pentru a se obtine un efect sistemic.
27	Curent - Nou	<i>Implantation suspension</i>	<i>Suspensie implantabila</i>	Suspensie sterila care se planteaza in organism, pentru eliberarea pe o perioada mai mare de timp, in vederea obtinerii unui efect local sau sistemic.

28	Curent - Nou	<i>Implantation tablet</i>	<i>Comprimat implantabil</i>	(Draft) Preparat steril, solid, obtinut prin comprimarea unei substante active solide ca atare sau a unei formulari in care aceasta este inclusa, intr-un implant de marime si forma adecvate implantarii , de obicei subcutanat. Fiecare comprimat implantabil este conditionat intr-un recipient steril. Comprimatele implantabile sunt destinate eliberarii pe o perioada mai mare de timp in vederea obtinerii unui efect local sau sistemic.
29	Curent	<i>Intravesical solution/solution for injection</i>	<i>Soluție intravezicală/soluție injectabilă</i>	-
30	Respins	<i>Kit for implant</i>	<i>Kit pentru implant</i>	Termen respins. Termenul "kit" este restrictionat la utilizarea in domeniul produselor radiofarmaceutice (a se vedea "kit pentru preparat radiofarmaceutic"). Nu trebuie utilizat pentru a se descrie combinatii ale unor preparate fabricate care trebuie reconstituite pentru a forma un produs farmaceutic administrabil, pentru care ar trebui sa se foloseasca un termen combinat adecvat.
31	Curent - Revizuit	<i>Living tissue equivalent</i>	<i>Echivalent tisular viu</i>	Tesut de cultura , viu, utilizat pentru reconstructia unor parti din organism; tesutul corespunzator cum ar fi epiderma, derma, cartilagiul sau muschiul, trebuie specificat .
32	In evaluare	<i>Matrix for implantation matrix</i>	<i>Matrice pentru matrice implantabila</i>	Preparat steril, solid care consta dintr-un material de obicei absorbant, flexibil (de exemplu collagen), destinat utilizarii la prepararea unei matrici implantabile.
33	Curent - Nou	<i>Powder for concentrate for dispersion for infusion</i>	<i>Pulbere pentru concentrat pentru dispersie perfuzabilă</i>	-
34	Retras	<i>Powder for concentrate for haemodialysis solution</i>	<i>Pulbere pentru concentrat pentru soluție de hemodializă</i>	-

35	Curent	<i>Powder for concentrate for solution for haemodialysis</i>	<i>Pulbere pentru concentrat pentru soluție pentru hemodializă</i>	-
36	Curent	<i>Powder for concentrate for solution for infusion</i>	<i>Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă</i>	Termenul trebuie utilizat numai in cazul in care, din motive de siguranta, etapa de diluare trebuie efectuata intotdeauna inainte de administrare.
37	Curent	<i>Powder for concentrate for solution for injection/infusion</i>	<i>Pulbere pentru concentrat pentru soluție injectabila / perfuzabilă</i>	-
38	Curent - nou	<i>Powder for dispersion for infusion</i>	<i>Pulbere pentru dispersie perfuzabilă</i>	Preparat solid care consta dintr-o pulbere destinata dispersarii in lichidul specificat pentru obtinerea unei dispersii perfuzabile. Sunt incluse si pulberile liofilizate.
39	In evaluare	<i>Powder for dispersion for injection</i>	<i>Pulbere pentru dispersie injectabilă</i>	Preparat steril, solid care consta din una sau mai multe pulberi, inclusiv pulberi liofilizate, destinat dispersarii in lichidul specificat pentru a obtine o dispersie injectabila.
40	In evaluare	<i>Powder for emulsion for injection</i>	<i>Pulbere pentru emulsie injectabilă</i>	Preparat steril, solid care consta din una sau mai multe pulberi, inclusiv pulberi liofilizate, destinat amestecarii cu lichidul specificat pentru a se obtine o emulsie injectabila.
41	In evaluare	<i>Powder for implantation matrix</i>	<i>Pulbere pentru matrice implantabila</i>	Preparat steril, solid care consta din una sau mai multe pulberi, inclusiv pulberi liofilizate, destinat utilizarii la prepararea unei matrici implantabile , de ex. prin dizolvarea in lichidul specificat pentru prepararea unei solutii utilizate la impregnarea matricei.
42	In evaluare	<i>Powder for implantation paste</i>	<i>Pulbere pentru pasta implantabila</i>	Preparat steril, solid care consta din una sau mai multe pulberi, destinat amestecarii cu lichidul sau pasta specificata pentru a se obtine o pasta implantabila.
43	Curent - Revizuit	<i>Powder for implantation suspension</i>	<i>Pulbere pentru suspensie implantabila</i>	

44	Curent - Nou	<i>Powder for intravesical solution/solution for injection</i>	<i>Pulbere pentru soluție intravezicală / soluție injectabilă</i>	-
45	Respins	<i>Powder for nebuliser solution/solution for injection/infusion</i>	<i>Pulbere pentru soluție de inhalat prin nebulizator / soluție injectabilă / perfuzabilă</i>	Termen respins. Un astfel de termen nu este adecvat din motive de siguranță ca urmare a diferitelor cerințe microbiologice pentru caile de administrare în cauză.
46	Curent - Nou	<i>Powder for prolonged-release suspension for injection</i>	<i>Pulbere pentru suspensie injectabilă cu eliberare prelungită</i>	Preparat steril solid constituit din una sau mai multe substanțe active sub formă de pulberi, inclusiv pulberi liofilizate, destinat dispersării în solventul specificat pentru a se obține o suspensie injectabilă cu eliberare prelungită.
47	Curent	<i>Powder for solution for infusion</i>	<i>Pulbere pentru soluție perfuzabilă</i>	(Draft) Preparat steril solid constituit din una sau mai multe substanțe active sub formă de pulbere, inclusiv pulberi liofilizate, destinat dizolvării în lichidul apos specificat pentru a se obține o soluție perfuzabilă.
48	Curent	<i>Powder for solution for injection</i>	<i>Pulbere pentru soluție injectabilă</i>	(draft) Preparat steril solid constituit din una sau mai multe substanțe active sub formă de pulbere, inclusiv pulberi liofilizate, destinat dizolvării în solventul specificat pentru a se obține o soluție injectabilă.
49	Retras	<i>Powder for solution for injection or infusion</i>	<i>Pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă</i>	Termenul nu este aprobat pentru utilizare .
50	Curent	<i>Powder for solution for injection/infusion</i>	<i>Pulbere pentru soluție injectabilă / perfuzabilă</i>	-
51	In evaluare	<i>Powder for solution for injection/skin-prick test</i>	<i>Pulbere pentru soluție injectabilă / test cutanat prin intepare</i>	Preparat steril, solid care constă din una sau mai multe pulberi, inclusiv pulberi liofilizate, destinat dizolvării în lichidul specificat pentru a se obține o soluție injectabilă / test cutanat prin intepare.

52	Retras	<i>Powder for solution/suspension for injection</i>	<i>Pulbere pentru soluție / suspensie injectabila</i>	Termenul nu este aprobat pentru utilizare. A se inlocui cu "Pulbere pentru solutie injectabila" sau "Pulbere pentru suspensie injectabila", in functie de forma farmaceutica rezultata din reconstituire.
53	Curent	<i>Powder for suspension for injection</i>	<i>Pulbere pentru suspensie injectabila</i>	(draft) Preparat steril constituit din una sau mai multe substante active sub forma de pulbere, inclusiv pulberi liofilizate, destinat dispersarii in solventul specificat pentru a se obtine o suspensie injectabila.
54	Curent	<i>Prolonged-release suspension for injection</i>	<i>Suspensie injectabila cu eliberare prelungita</i>	Preparat steril uni- sau multidoza care consta dintr-o suspensie destinata administrarii prin injectare. Substanta activa este eliberata pe o perioada de timp prelungita.
55	Curent - Nou	<i>Solution for cardioplegia</i>	<i>Soluție pentru cardioplegie</i>	Preparat steril care consta dintr-o solutie apoasa utilizata pentru inducerea stopului cardiac in chirurgia cardiaca. Unele preparate pot necesita amestecarea cu alte preparate anterior administrarii, de exemplu pentru ajustarea pH-ului.
56	Curent	<i>Solution for haemodiafiltration</i>	<i>Soluție pentru hemodiafiltrare</i>	(Draft) Solutie apoasa sterila destinata administrarii parenterale. Solutia contine electroliti cu o concentratie apropiata de compozitia electrolitica a plasmei. Poate include glucoza.
57	Curent	<i>Solution for haemodialysis</i>	<i>Soluție pentru hemodializă</i>	(Draft) Solutie apoasa de electroliti cu o concentratie apropiata de compozitia electrolitica a plasmei. Poate include glucoza.
58	Curent	<i>Solution for haemodialysis/haemofiltration</i>	<i>Soluție pentru hemodializă/hemofiltrare</i>	-

59	Curent - Nou	<i>Solution for haemofiltration</i>	<i>Soluție pentru hemofiltrare</i>	(Draft) Solutie apoasa sterila destinata administrarii parenterale. Solutia contine electroliti cu o concentratie apropiata de compozitia electrolitilor din plasma. Poate include glucoza.
60	Curent	<i>Solution for infusion</i>	<i>Soluție perfuzabila</i>	Solutie sterila, apoasa, destinata introducerii, de obicei in volume mari, de obicei in fluxul sanguin.
61	Retras	<i>Solution for infusion and oral solution</i>	<i>Soluție perfuzabilă și soluție orală</i>	Termenul nu mai este aprobat pentru utilizare. Un astfel de termen nu este adecvat din motive de siguranta din cauza diferitelor cerinte microbiologice pentru caile de administrare in cauza.
62	Curent	<i>Solution for injection</i>	<i>Soluție injectabilă</i>	(Draft) Preparat steril uni- sau multidoza care consta dintr-o soluție destinata administrarii prin injectare
63	Respins	<i>Solution for injection/concentrate for solution for infusion</i>	<i>Soluție injectabilă / concentrat pentru soluție perfuzabila</i>	Termen respins. Nu este necesar a se specifica "concentrat" in termenul standard cand un produs poate fi administrat in siguranta fara a fi diluat.
64	Curent	<i>Solution for injection/infusion</i>	<i>Soluție injectabilă / perfuzabila</i>	-
65	Respins	<i>Solution for injection/infusion/rectal use</i>	<i>Soluție injectabilă / perfuzabilă / administrare rectala</i>	Termen respins. Un astfel de termen nu este potrivit din cauza diferitelor cerinte microbiologice ale cailor de administrare in cauza.
66	In evaluare	<i>Solution for injection/skin-prick test</i>	<i>Soluție injectabila / test cutanat prin intepare</i>	Preparat steril, lichid care consta dintr-o solutie care contine un produs alergen utilizat pentru diagnostic printr-un test cutanat prin intepare sau ca injectie (de obicei intraepidermica); trebuie sa fie de asemenea autorizat pentru imunoterapie prin injectare (de obicei subcutanat).
67	In evaluare	<i>Solution for solution for injection</i>	<i>Soluție pentru soluție injectabilă</i>	Preparat steril lichid care consta dintr-o solutie destinata utilizarii la prepararea unei solutii injectabile.

68	In evaluare	<i>Solution for suspension for injection</i>	<i>Soluție pentru suspensie injectabilă</i>	Preparat steril lichid care consta dintr-o solutie utilizata la prepararea unei suspensii injectabile.
69	Curent - Actualizat	<i>Solvent for parenteral use</i>	<i>Solvent pentru preparate parenterale</i>	(Draft) Preparat steril, lichid care este utilizat ca solvent pentru prepararea unui produs care se administreaza parenteral.
70	Curent	<i>Solvent for solution for infusion</i>	<i>Solvent pentru soluție perfuzabila</i>	-
71	In evaluare	<i>Suspension for emulsion for injection</i>	<i>Suspensie pentru emulsie injectabila</i>	Preparat steril lichid care consta dintr-o suspensie utilizata la prepararea unei emulsii injectabile.
72	Retras	<i>Suspension for infusion</i>	<i>Suspensie perfuzabila</i>	Termenul nu mai este aprobat pentru utilizare. Din motive de siguranta, suspensiile cu particule solide nu sunt destinate administrarii intravenoase, care reprezinta principala cale de administrare pentru perfuzii. Formularile de dispersii lichide, altele decat suspensiile cu particule solide si emulsiile, sunt denumite dispersii.
73	Curent	<i>Suspension for injection</i>	<i>Suspensie injectabila</i>	(Draft) Preparat steril uni- sau multidoza care consta dintr-o suspensie destinata administrarii prin injectare.
74	In evaluare	<i>Suspension for suspension for injection</i>	<i>Suspensie pentru suspensie injectabila</i>	Preparat steril lichid care consta dintr-o suspensie utilizata la prepararea unei suspensii injectabile.

Curent (in eng. Current) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE);
versiunea in limba romana a fost aprobata de Consiliul Stiintific al ANM / ANMDM.

Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE ,
versiunea in limba romana a fost aprobata in sedinta CS al ANMDM din 03.07.2015.

Retras (in eng *deprecated*) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;
nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng *rejected*) = TS a fost **respins la evaluarea** in cadrul *Grupului de lucru pentru TS* al EDQM si **nu este aprobat pentru utilizare ca TS**; este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

In evaluare (in eng *pending*) = termenul propus este **in curs de evaluare** de catre *Grupul de lucru pentru TS* al EDQM.

Draft = definitia este in curs de revizuire in cadrul *Grupului de lucru pentru TS* al EDQM.

Curent revizuit = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE; s-a aprobat o noua versiune a traducerii in lb. romana a TS respectiv

HOTĂRÂREA
Nr. 27/03.07.2015
referitoare la aprobarea schimbării clasificării
pentru eliberare a medicamentului Lomexin 20 mg/gram cremă (fenticonazol)

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.07.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă schimbarea clasificării pentru eliberare de la eliberare pe baza de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală a medicamentului **Lomexin 20 mg/gram cremă (fenticonazol)**, detinator autorizație de punere pe piață: Recordati S.p.A., Italia, mărimea de ambalaj: cutie cu un tub din Al a 30 g cremă.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Prof. Dr. Leonida Gherasim

HOTĂRÂREA
Nr. 28/03.07.2015
referitoare la aprobarea schimbării clasificării
pentru eliberare a medicamentului Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos
(ciclopirox)

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.07.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă schimbarea clasificării pentru eliberare de la eliberare pe baza de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală a medicamentului **Kitonail 80 mg/g lac de unghii medicamentos (ciclopirox)**, detinator autorizație de punere pe piață: Polichem SA, Luxemburg, mărimea de ambalaj: cutie cu un flacon de 3,3 ml sau 6,6 ml.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Prof. Dr. Leonida Gherasim

HOTĂRÂREA
Nr. 29/30.09.2015

**referitoare la adoptarea Ghidului privind evaluarea aspectelor clinice și de
farmacocinetică pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 30.09.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se adoptă Ghidul privind evaluarea aspectelor clinice și de farmacocinetică pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE

**Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,**

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

Ghid
privind evaluarea aspectelor clinice și de farmacocinetică
pentru formele farmaceutice dozate cu eliberare modificată

Cuprins

Rezumat

CAPITOLUL I. Introducere

I.1. Tipuri de forme farmaceutice dozate cu eliberare modificată (FFDEM)

I.2. Justificarea dezvoltării formelor farmaceutice cu eliberare modificată

I.2.1. Justificarea clinică

I.2.2. Considerente de utilizare și posologie

CAPITOLUL II. Domeniu de aplicare

CAPITOLUL III. Bază legală și ghiduri relevante

CAPITOLUL IV. Cereri referitoare la forme farmaceutice dozate cu eliberare modificată ale entităților chimice noi

IV.1. Studii de farmacocinetică necesare pentru FFDEM cu administrare orală ale unei entități chimice noi

IV.1.1. Studii de determinare a efectelor alimentelor în cazul FFDEM cu administrare orală

IV.2. Studii de farmacocinetică necesare în cazul sistemelor cu eliberare transdermică ale unei entități chimice noi

IV.3. Studii de farmacocinetică necesare pentru formele farmaceutice cu formare de depozit intramuscular/subcutanat ale unei entități chimice noi

CAPITOLUL V. Cerere pentru o formă farmaceutică cu eliberare modificată a unui medicament autorizat ca formă farmaceutică cu viteză de eliberare diferită

V.1. Studii de farmacocinetică

V.1.1. Viteza și mărimea absorbției, fluctuația concentrațiilor plasmatice

V.1.2. Variabilitate

V.1.3. Proportionalitatea dozelor

V.1.4. Factorii care influențează modul de acțiune al unei forme farmaceutice cu eliberare modificată

V.1.5. Alte aspecte care trebuie avute în vedere

V.2. Studii terapeutice

V.2.1. Excepția de la efectuarea de studii terapeutice

V.2.2. Modalitatea de elaborare a proiectelor de studii clinice

CAPITOLUL VI. Cerere simplificată pentru forme farmaceutice cu eliberare modificată care se refera la un medicament autorizat ca formă farmaceutică cu eliberare modificată

VI.1. Forme farmaceutice cu eliberare prelungită cu administrare orală

VI.1.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței

VI.1.2. Concentrația/iile de evaluat

VI.2. Forme farmaceutice cu eliberare întârziată

VI.2.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței

VI.2.2. Concentrația/iile de evaluat

VI.2.3. Stază prelungită în stomac

VI.3. Forme farmaceutice cu eliberare modificată multifazică

VI.3.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței

VI.4. Forme farmaceutice cu formare de depozit intramuscular/subcutanat
VI.4.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței
VI.4.2. Concentrația de evaluat
VI.5. Sisteme cu eliberare transdermică a substanței active (SET)
VI.5.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței:
VI.5.2. Concentrația de evaluat
VI.6. Analiza extremelor
VI.7. Concentrație nouă pentru un medicament deja autorizat ca formă farmaceutică dozată cu eliberare modificată
VI.8. Evaluare
VI.8.1. Parametri de analizat
VI.8.2. Caracteristici de evaluare și criterii de acceptare
VI.9. Efectele alcoolului
VI.10. Alte aspecte care trebuie avute în vedere pentru studiile de bioechivalență
Definiții
Anexa I: Testul de sensibilizare și iritație pentru medicamentele cu eliberare transdermică
Anexa II: Aderența la nivel cutanat *in vivo*
Anexa III: Corelația *in vitro* - *in vivo*
Anexa IV: Rezumatul recomandărilor privitoare la tipul de studiu pentru cereri simplificate

Rezumat

Art. 1. – (1) Acest ghid reprezintă o traducere în limba română a *Ghidului privind evaluarea aspectelor clinice și de farmacocinetică pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată* (EMA/CPMP/EWP/280/96 CORR1).

(2) El înlocuiește partea a II-a a Ghidului referitor la formele farmaceutice cu eliberare modificată cu administrare orală și transdermică (Evaluarea farmacocinetică și clinică - EMA/CPMP/EWP/280/96 Corr1).

Art. 2. – (1) Ghidul de față are drept scop principal prezentarea studiilor necesare pentru investigarea eficacității, siguranței precum și a proprietăților biofarmaceutice și farmacocinetice ale formelor farmaceutice cu eliberare modificată în urma administrării orale, intramusculare și subcutanate și a formelor farmaceutice cu eliberare transdermică la om, precum și stabilirea principiilor generale pentru proiectarea, efectuarea și evaluarea studiilor respective.

(2) Cu ocazia revizuirii Ghidului privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței (EWP/QWP/1401/98), transpus prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/2010, s-a constatat necesitatea unor modificări aferente.

(3) În plus, prezentul Ghid precizează cerințele actualizate pentru sistemele cu eliberare transdermică (SET) și abordează în același timp recomandările privitoare la forme farmaceutice specifice cu eliberare modificată, de exemplu, cele pentru formele farmaceutice cu formare de depozit intramuscular/subcutanat.

CAPITOLUL I **Introducere**

I.1. Tipuri de forme farmaceutice dozate cu eliberare modificată (FFDEM)

Art. 3. – (1) Formele farmaceutice dozate cu eliberare modificată sunt forme farmaceutice cu viteză și/sau loc de eliberare a substanței active/substanțelor active ce diferă de cele specifice formei farmaceutice cu eliberare imediată, administrate pe aceeași cale.

(2) Această modificare deliberată se realizează printr-o concepție și/sau metode de fabricație diferite a/ale forme farmaceutice.

(3) Formele farmaceutice cu eliberare modificată prevăzute în prezentul ghid sunt formele cu eliberare modificată cu administrare orală, intramusculară, subcutanată, precum și formele farmaceutice cu eliberare transdermică.

- a) **Formele farmaceutice cu eliberare prelungită:** Formele farmaceutice cu eliberare prelungită sunt forme farmaceutice cu eliberare modificată ce indică o eliberare susținută în comparație cu modul de eliberare a unei forme farmaceutice cu eliberare imediată, administrate pe aceeași cale.
- b) **Formele farmaceutice cu eliberare întârziată:** Eliberarea substanței active din astfel de forme farmaceutice cu eliberare modificată este întârziată pentru o anumită perioadă după administrarea sau aplicarea dozei. Eliberarea ulterioară este similară celei din cazul formelor farmaceutice cu eliberare imediată.
- c) **Formele farmaceutice cu eliberare multifazică:**
 - **Eliberare bifazică:** Prima fază de eliberare a medicamentului este determinată de eliberarea rapidă a unei fracțiuni de doză, care asigură un nivel terapeutic de medicament la scurt timp după administrare. Cea de a doua fază constă din eliberare prelungită a medicamentului, care asigură fracțiunea de doză necesară pentru menținerea unui nivel terapeutic eficace pe perioadă îndelungată.
 - **Eliberare pulsatilă:** Eliberarea pulsatilă a medicamentului are drept scop eliberarea unor șocuri/pulsuri de substanță activă la anumite intervale de timp.
- d) **Formele farmaceutice cu unități multiple:** Formele farmaceutice cu unități multiple conțin mai multe unități (de exemplu, pelete sau granule, fiecare conținând excipienți care controlează eliberarea, cum este cazul includerii acestora într-o capsulă de gelatină sau a comprimării într-un comprimat).
- e) **Formele farmaceutice cu o singură unitate:** Formele farmaceutice cu unitate unică constau dintr-o singură unitate, de exemplu comprimatele osmotice.
- f) **Formele farmaceutice cu formare de depozit intramuscular/subcutanat:** O injecție de depozit este de obicei un medicament administrat pe cale subcutanată sau intramusculară, care își eliberează substanța activă în mod continuu, timp de o anumită perioadă; printre formele farmaceutice de depozit subcutanat se enumeră și implanturile.
- g) **Sisteme cu eliberare transdermică (SET):** Un SET sau un plastru transdermic este un preparat farmaceutic de mărimi variabile, care conține una sau mai multe substanțe active, care se aplică pe porțiuni intacte de piele, pentru a fi disponibile la nivel sistemic; în funcție de modul de dispersare a substanței active în alte componente ale plasturelui, există două tipuri principale de sisteme transdermice:
 - Sisteme matriceale cu eliberare bazată pe difuzarea substanței active.
 - Sisteme cu rezervor care conțin un compartiment specific de medicament sub formă lichidă, a cărei eliberare este controlată cu ajutorul unei membrane.

I.2. Justificarea dezvoltării formelor farmaceutice cu eliberare modificată

Art. 4. - Dezvoltarea unei forme farmaceutice cu eliberare modificată trebuie să se bazeze pe o necesitate clinică bine definită (de exemplu, optimizarea complianței și/sau siguranței pacienților), precum și pe o sinteză de mai multe considerente de natură fiziologică, farmacodinamică și farmacocinetică.

Art. 5. - Dosarul depus în susținerea unei cereri de autorizare de punere pe piață trebuie să furnizeze o justificare completă a următoarelor:

- Forma fizică a sistemului de eliberare modificată și mecanismul formei de eliberare;
- Alegerea formei farmaceutice respective, care definește performanța *in vitro* și *in vivo* a medicamentului;
- Alegerea conținutului de substanță activă pe unitate de dozaj;

- Justificarea clinică a dezvoltării formelor farmaceutice cu eliberare modificată pentru noua formă farmaceutică, în special în ceea ce privește indicațiile terapeutice și posologia propuse.

I.2.1. Justificarea clinică

Art. 6. – (1) O formă farmaceutică cu eliberare prelungită poate fi acceptabilă dacă substanța activă poate produce efectul clinic dorit cu un profil farmacocinetic diferit față de cel rezultat din formele farmaceutice cu eliberare imediată.

(2) O formulare cu eliberare prelungită poate oferi mai multe avantaje în comparație cu formele farmaceutice cu eliberare imediată, printre care:

- o reducere a fluctuațiilor concentrațiilor plasmatice ale medicamentului, ceea ce poate determina efecte mai susținute și/sau incidență și/sau intensitate redusă a reacțiilor adverse,
- frecvență mai redusă de administrare și, prin urmare, posibilitate de realizare a unui nivel superior de complianță a pacientului,
- altă cale de administrare decât cea orală (IM/SC și SET).

Art. 7. - O formă farmaceutică cu eliberare modificată bifazică poate fi luată în considerare dacă, pe lângă caracteristicile ulterioare de eliberare prelungită, este necesar un debut rapid al acțiunii medicamentului.

Art. 8. - Dezvoltarea unei forme farmaceutice cu eliberare întârziată poate fi luată în considerare pentru a proteja substanța activă de mediul acid de la nivelul stomacului, pentru a proteja stomacul de acțiunea substanței active sau în situațiile în care substanța activă se intenționează să fie eliberată la nivelul unui anumit segment al intestinului.

Art. 9. - Dezvoltarea unei forme farmaceutice cu eliberare pulsatilă poate fi indicată pentru situațiile în care tratamentul trebuie adaptat unui ritm circadian al afecțiunii de bază sau în cazul în care este de dorit o frecvență mai redusă de administrare a dozelor, în condițiile în care realizarea eficacității medicamentului necesită profilul fluctuant al concentrației plasmatice al forme farmaceutice cu eliberare imediată.

I.2.2. Considerente de utilizare și posologie

Art. 10. - Condițiile de administrare a formelor farmaceutice cu eliberare modificată și, după caz, utilizarea acestora în asociere cu formulările cu eliberare imediată trebuie să fie clar prezentate în următoarele situații:

- La inițierea tratamentului;
- În situațiile în care este necesară stabilirea treptată a dozei;
- Pentru menținerea efectului terapeutic;
- În tratamentul afecțiunilor acute;
- În cazul administrării la grupe speciale de pacienți precum persoanele în vârstă, copiii, și la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică; lipsa concentrațiilor pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată care să acopere toate dozele necesare (de exemplu, doze mai mici pentru grupurile speciale de populații), trebuie să fie justificată.

Art. 11. – (1) Dacă este cazul, trebuie formulate recomandări în cazul trecerii de la administrarea de forme farmaceutice cu eliberare imediată la cele cu eliberare modificată și invers.

(2) De asemenea, dacă este cazul, trebuie formulate recomandări specifice, care să asigure condiții optime de utilizare (de exemplu, introducerea de mențiuni prin care să se interzică mestecarea sau zdrobirea comprimatelor etc.).

CAPITOLUL II

Domeniu de aplicare

Art. 12. – (1) Ghidul de față are drept scop principal definirea studiilor necesare pentru investigarea caracteristicilor sistemelor cu eliberare modificată și stabilirea principiilor generale pentru proiectarea, efectuarea și evaluarea studiilor respective.

(2) Cu toate acestea, tipurile/modelele anumite și numărul de studii care urmează a fi realizate trebuie să fie definite pentru fiecare caz în parte, pe baza proprietăților intrinseci ale substanței active, a căii de administrare, a tipului de sistem de eliberare și a indicației/indicațiilor terapeutice urmărite.

(3) Ghidul se ocupă de formele farmaceutice cu administrare orală, de formele farmaceutice cu formare de depozit intramuscular, de implanturile subcutanate și de formele farmaceutice cu eliberare transdermică și care conțin substanțe active cu compoziție chimică definită.

Art. 13. - Pentru fiecare dintre situațiile în care se pot dezvolta formulări cu eliberare modificată (EM) sunt necesare recomandări și standarde separate; există trei categorii de astfel de situații:

- Cererile referitoare la forme farmaceutice cu eliberare modificată a unor medicamente care conțin entități chimice noi (ECN);
- Cererile referitoare la forme farmaceutice cu eliberare modificată pentru un medicament autorizat în forme farmaceutice cu alte viteze de eliberare (de exemplu, formulări cu eliberare imediată);
- Cererile simplificate pentru forme farmaceutice cu eliberare modificată ce fac referire la o formă farmaceutică cu eliberare modificată aflată pe piață a unui medicament, de exemplu, cererile constituite în conformitate cu prevederile art. 708 alin. (1) sau art. 708 alin. (3) din Legea 95/2006 cu modificările și completările ulterioare, care transpun articolul 10(1) respectiv 10(3) din Directiva 2001/83/CE.

Art. 14. - În ceea ce privește medicamentele generice cu eliberare prelungită sau întârziată, prezentul ghid conține prevederi referitoare la studiile de bioechivalență care nu apar în Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010, traducere și adaptare a ghidului actual de evaluare a bioechivalenței (CPMP/EWP/QWP/1401/98).

CAPITOLUL III

Bază legală și ghiduri relevante

Art. 15. – Acest ghid trebuie să fie citit în coroborare cu Ordinul Ministrului Sănătății nr. 906/2006 cu modificările ulterioare, care transpune anexa I la Directiva 2001/83/CE modificată, precum și ghidurile europene și ICH pentru efectuarea studiilor clinice, inclusiv cele cu privire la:

- Ghidul privind considerații generale despre studii clinice aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 40/27.10.2006, traducere și adaptare a Ghidului ICH E8, CPMP/ICH/291/95;
- Ghidul privind buna practică în studiul clinic aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 39/27.10.2006, traducere și adaptare a Ghidului ICH E6 (R1), CPMP/ICH/135/95;
- Principii statistice în studiile clinice ICH E9, CPMP/ICH/363/96;
- Structura și conținutul rapoartelor de studii clinice ICH E3, CPMP/ICH/137/95;
- Ghidul pentru utilizatorii Procedurii Centralizate în vederea aplicării pentru cererile de medicamente generice/hibride CHMP EMEA/CHMP/225411/2006;
- Studii farmacocinetice la om (EudraLex, Volumul 3, 3CC3a);
- Ghid privind calitatea formelor farmaceutice cu eliberare modificată cu administrare orală (EMA/492713/2012);
- Ghid privind calitatea plasturilor transdermici (EMA/CHMP/QWP/911254/2011);

- Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010, traducerea Ghidului CPMP/EWP/QWP/1401/98;
 - Combinațiile fixe medicamentoase (CPMP/EWP/240/95);
 - Ghid pentru evaluarea interacțiunilor medicamentelor (CPMP/EWP/560/95);
 - Ghid pentru raportarea rezultatelor analizei farmacocinetice pe populație (CHMP/EWP/185990/06);
 - Ghid privind rolul farmacocineticii în dezvoltarea medicamentelor pentru uz pediatric (EMA/CHMP/EWP/147013/2004);
 - Studii în sprijinul grupelor speciale de populație: populația geriatrică (ICH E7, CPMP/ICH/379/95) și Întrebări și răspunsuri - EMA/CHMP/ICH/604661/2009;
 - Ghid privind validarea metodei bioanalitice aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 23/13.12.2011, traducerea Ghidului EMA/CHMP/EWP/192217/2009;
 - Ghid pentru testarea fototoxicității medicamentelor (ICH S10);
- Art. 16. - Totodată, prevederile prezentului ghid trebuie coroborate cu cele cuprinse de ghidurile relevante privind calitatea farmaceutică.
- Art. 17. - Medicamentele investigaționale utilizate în studiul de bioechivalență trebuie să fie fabricate în conformitate cu reglementările de BPF, inclusiv cu cele furnizate de Volumul 4 din EudraLex.
- Art. 18. – (1) Studiile clinice, inclusiv studiile de bioechivalență și de farmacocinetică, efectuate în UE/SEE trebuie realizate în conformitate cu Ordinul Ministrului Sănătății nr. 904/2006 care transpune prevederile Directivei 2001/20/CE.
- (2) Studiile efectuate în afara UE și destinate utilizării în cadrul procedurii de autorizare pentru punere pe piață în UE/SEE trebuie să fie efectuate la standardele prevăzute în anexa Ordinului Ministrului Sănătății nr. 906/2006 cu modificările ulterioare, care transpune anexa I a Codului comunitar, Directiva 2001/83/CE, cu completările și modificările ulterioare.

CAPITOLUL IV

Cereri referitoare la forme farmaceutice dozate cu eliberare modificată ale entităților chimice noi

Art. 19. - În cazul entităților chimice noi dezvoltate mai întâi ca forme farmaceutice cu eliberare modificată, la fel ca în cazul oricărei cereri complete, dosarul depus trebuie să conțină date farmaceutice și chimice, studii preclinice corespunzătoare, precum și un set complet de date clinice.

IV.1. Studii de farmacocinetică necesare pentru FFDEM cu administrare orală ale unei entități chimice noi

Art. 20. – (1) Pentru medicamentele care conțin entități chimice noi, dezvoltate cu formă farmaceutică cu EM, sunt necesare date complete de farmacocinetică.

(2) Documentația suplimentară specifică FFDEM constă din studii de evaluare a factorilor care afectează modul biofarmaceutic de acțiune a formulării cu eliberare modificată (vezi secțiunile V.1.4 și V.1.5).

Art. 21. – (1) Pentru evitarea duplicării de studii (de exemplu, referitoare la dependența de timp și de doză), este recomandabilă efectuarea de studii de farmacocinetică cu formularea cu EM cât mai curând posibil în cursul dezvoltării clinice.

(2) În general, studiile de fază inițială I (de exemplu, studii efectuate pentru prima dată la om) se efectuează cu o soluție orală sau cu o formă farmaceutică cu eliberare imediată, astfel obținându-se caracteristicile farmacocinetice de bază ale unei substanțe active (T_{max} , V_d , Cl , timpul de înjumătățire prin eliminare, calea/căile de excreție).

(3) De preferință, studiile de interacțiune și studiile la grupurile speciale de populație trebuie să fie efectuate cu formele farmaceutice cu eliberare modificată.

(4) În plus față de investigațiile generale de farmacocinetică, relevante pentru orice formă farmaceutică nouă (de exemplu, parametrii farmacocinetici după doză unică și după doze repetate, efectul alimentelor, când este relevant, și proporționalitatea dozei), trebuie să fie descris mecanismul de control al eliberării medicamentului; aceasta se realizează în general prin studii de bioechivalență/biodisponibilitate relativă, efectuate, dacă este posibil, cu diferite forme farmaceutice cu cantități variabile de excipient cu rol de control al modului de eliberare al substanței active.

(5) Dacă este posibil, se recomandă ca profilele farmacocinetice obținute *in vivo* să fie corelate cu profilele de eliberare a medicamentului obținute *in vitro* (vezi Anexa III).

IV.1.1. Studii de determinare a efectelor alimentelor în cazul FFDEM cu administrare orală

Art. 22. - Interacțiunile alimentare pot fi asociate cu substanța activă în sine și/sau cu forma farmaceutică, aceasta din urmă prevalând în cazul medicamentelor cu eliberare modificată (EM).

Art. 23. - Printre condițiile experimentale optime de producere a unui efect al alimentației se poate enumera ingestia imediat înainte de administrarea dozei a unei mese cu conținut prestabilit bogat în grăsimi (vezi secțiunea V.1.4.1).

Art. 24. – (1) Se recomandă ca studiile de determinare a efectelor alimentelor asupra formelor farmaceutice noi cu EM să se efectueze în primele etape ale dezvoltării medicamentului, astfel încât în studiile de eficacitate și siguranță clinică să se poată include recomandări corespunzătoare cu privire la administrarea în raport cu consumul de alimente.

(2) Datele de acest gen prezintă importanță de asemenea și din punct de vedere al siguranței, deoarece riscul de apariție a efectului de doză de dumping trebuie să fie evaluat înaintea inițierii studiilor de eficacitate și siguranță.

Art. 25. – (1) Pentru evaluarea influenței alimentelor asupra absorbției substanței active din noua formă farmaceutică, poate fi suficient un studiu dublu-încrucișat (2-way cross over study) (cu forma farmaceutică cu EM administrată înainte și după masă).

(2) În cazul unui efect relevant clinic al alimentelor asupra formei farmaceutice cu EM, se poate avea în vedere efectuarea de studii suplimentare cu o soluție orală, pentru a stabili dacă efectul alimentelor este în legătură cu forma farmaceutică sau cu substanța activă.

(3) În astfel de situații, se poate efectua un studiu încrucișat cu 4 brațe, uni-doză, încrucișat (single dose 4 way crossover study) cu FFDEM administrată înainte și după masă, comparativ cu administrarea de soluție orală (sau cu o formă farmaceutică cu eliberare imediată (EI), pentru situațiile în care nu se poate administra o soluție orală).

Art. 26. – În cazul în care există un efect relevant clinic al alimentelor, poate fi necesară efectuarea de studii suplimentare privind interacțiunea cu alimentele, pentru a susține recomandările referitoare la dozaj (cu alte cuvinte, studii privind efectul diferitelor tipuri de alimente referitor la conținutul caloric și nutrițional al alimentelor, studii de determinare a efectului meselor luate la un anumit interval de timp înainte și după administrarea medicamentului etc. [vezi *Ghidul privind evaluarea interacțiunilor medicamentelor (CPMP/EWP/560/95)*]).

IV.2. Studii de farmacocinetică necesare în cazul sistemelor cu eliberare transdermică ale unei entități chimice noi

Art. 27. - Dacă un medicament nou care conține o entitate chimică nouă este dezvoltat pentru a fi administrat ca un SET, dosarul depus trebuie să conțină datele chimice și farmaceutice corespunzătoare, precum și un set complet de date non-clinice și clinice, ca pentru orice aplicație completă.

Art. 28. – (1) În general, cinetica cedării medicamentului din SET este determinată de interacțiunea dintre substanța activă, forma farmaceutică și piele.

(2) Pentru evaluarea caracteristicilor de difuzie și a etapei de limitare a vitezei de eliberare a medicamentului, care determină disponibilitatea sistemică, cu alte cuvinte a modului de eliberare a medicamentului și/sau a rezervorului cutanat și/sau a altor particularități asociate cu forma farmaceutică, trebuie să fie efectuate studii *in-vitro* și *in-vivo*.

(3) Studiile de farmacocinetică trebuie să includă administrarea după doză unică și doze repetate, care să aibă în vedere anumite aspecte precum, de exemplu, absorbția în funcție de locul de aplicare, fluctuația, perioada de latență și profilul concentrație în funcție de timp după îndepărtarea plasturelui.

(4) Se recomandă să se stabilească corelația *in vivo*, *in vitro* (CIVIV).

(5) În cazul mai multor concentrații ale medicamentului, problemele de proporționalitate a dozei trebuie să fie abordate corespunzător (vezi secțiunea V.1.3).

Art. 29. – (1) În plus față de studiile convenționale de fază I, trebuie investigate și aspecte precum iritațiile cutanate, sensibilizarea (vezi și Anexa I), fototoxicitatea (vezi și ICH S10 Ghid pentru testarea fototoxicității medicamentelor) și aderența plasturelui (vezi și Anexa II).

(2) Pentru evaluarea aderenței plasturelui, trebuie luată în considerare influența factorilor externi (de exemplu căldură, aplicarea de creme de protecție solară).

(3) Obișnuit, SET se folosesc ca formă farmaceutică pentru administrarea de medicamente destinate persoanelor în vârstă; prin urmare, testele trebuie efectuate la persoane cu afecțiuni ale pielii similare celor întâlnite la pacienții preconizați (vezi și Anexa I).

(4) Prospectul trebuie să ofere instrucțiuni clare cu privire la modul de utilizare în situații speciale (de exemplu, în condiții de saună).

(5) Pentru evitarea erorilor de medicație care pot să apară la persoanele cu afectarea vederii, oportunitatea dezvoltării de plasturi invizibili trebuie să fie evaluată cu precauție; în cazul utilizării unor astfel de plasturi, pentru mărirea vizibilității acestora, pentru imprimare se încurajează utilizarea unei cerneli tipografice proeminente.

IV.3. Studii de farmacocinetică necesare pentru formele farmaceutice cu formare de depozit intramuscular/subcutanat ale unei entități chimice noi

Art. 30. – (1) Cinetica formelor farmaceutice cu formare de depozit intramuscular este determinată de interacțiunea dintre substanța activă, forma farmaceutică și țesutul muscular.

(2) Pentru evaluarea caracteristicilor de difuzie și a etapei de limitare a vitezei de eliberare a medicamentului din forma de depozit IM/SC, care determină disponibilitatea sistemică, cu alte cuvinte a modului de eliberare a medicamentului și/sau a altor particularități asociate cu forma farmaceutică, trebuie efectuate studii *in vitro* și *in vivo*.

Art. 31. – (1) Studiile de farmacocinetică trebuie să includă administrarea după doză unică și doze repetate, luând în considerare anumite aspecte precum, de exemplu, absorbția în funcție de locul de aplicare, fluctuația și perioada de latență.

(2) Se recomandă să se stabilească corelația *in vivo*, *in vitro* (CIVIV).

(3) În cazul mai multor concentrații ale medicamentului, problemele de proporționalitate a dozei trebuie să fie abordate corespunzător.

V. Cerere pentru o formă farmaceutică cu eliberare modificată a unui medicament autorizat ca formă farmaceutică cu eliberare diferită

Art. 32. – (1) Dezvoltarea formelor cu eliberare modificată este justificată dacă există o relație între răspunsul farmacologic/toxicologic și caracteristicile expunerii sistemice la substanța activă sau metabolit/metaboliți.

(2) Prin urmare, în cele mai multe cazuri, formele farmaceutice cu eliberare modificată au drept scop atingerea unui nivel similar al expunerii totale (aria de sub curba concentrației plasmatice

în funcție de timp = ASC) la substanța activă cu cel specific formei farmaceutice cu eliberare imediată, ceea ce nu necesită administrarea de doze nominale identice (forma farmaceutică cu eliberare modificată putând avea alt grad de mărime a absorbției sau metabolizare).

Art. 33. – (1) În general, formele farmaceutice cu eliberare modificată nu sunt bioechivalente cu forma cu eliberare imediată.

(2) În consecință, prezentarea doar a datelor de farmacocinetică ar putea să nu fie suficientă pentru a evalua dacă raportul beneficiu/risc al formei farmaceutice cu eliberare modificată este comparabil cu cel al dozelor corespunzătoare ale formei cu eliberare imediată.

(3) Prin urmare, în general sunt necesare date clinice suplimentare, cu excepția cazurilor justificate, conform celor menționate în subcapitolul V.2 .

Art. 34. – (1) Ori de câte ori concentrația noii forme farmaceutice cu eliberare modificată diferă de cele autorizate pentru medicamentul cu eliberare imediată, în RCP, prospect și etichetare trebuie evidențiată foarte clar diferența respectivă, precum și regimul de dozaj rezultat posibil diferit, acestea fiind cele mai importante măsuri curente pentru reducerea la minimum a riscului pentru evitarea erorilor de medicație.

(2) Solicitantul trebuie să demonstreze că beneficiile noii forme farmaceutice depășesc riscurile potențiale (de exemplu posibilitatea unei erori de medicație) asociate cu medicamentul respectiv.

Art. 35. – (1) Noua formă farmaceutică trebuie caracterizată prin studii corespunzătoare de farmacocinetică după doză unică și doze repetate, farmacodinamie și clinice de eficacitate și siguranță,.

(2) În subcapitolul V.1 se prezintă recomandări privind studiile de farmacocinetică pentru caracterizarea formei farmaceutice iar în subcapitolul V.2 se justifică necesitatea de studii terapeutice.

(3) În anumite cazuri, pot fi necesare studii suplimentare precum, de exemplu, studii de farmacocinetică pentru caracterizarea profilului metabolic, acestea fiind necesare în cazul în care medicamentul cu eliberare modificată este administrat folosind o nouă cale de administrare.

Art. 36. - Pe baza ipotezei confirmate referitoare la similaritatea expunerii sistemice totale la substanța activă/metaboliți în cazul formelor farmaceutice cu eliberare modificată și a celor cu eliberare imediată, nu sunt necesare studii toxicologice, farmacologice sau clinice, prin care să se definească proprietățile intrinseci ale substanței active.

Art. 37. – (1) Forma farmaceutică cu eliberare imediată a medicamentului cu aceeași substanță activă aflat pe piață trebuie să servească drept medicament de referință.

(2) În general, în studiile de farmacocinetică și terapeutice trebuie utilizată forma farmaceutică finală de pe piață; excepție face cazul în care se poate demonstra că diferențele dintre forma farmaceutică utilizată în studiu și forma farmaceutică finală de pe piață nu afectează caracteristicile de eliberare și biodisponibilitatea.

V.1. Studii de farmacocinetică

Art. 38. - Astfel de studii se efectuează în vederea caracterizării formei farmaceutice cu eliberare modificată *in vivo* prin analiza:

- vitezei și a mărimii absorbției;
- fluctuațiilor concentrațiilor de medicament la starea de echilibru;
- variabilității farmacocineticii între subiecți, determinate de forma farmaceutică a medicamentului;
- proporționalității dozei;
- factorilor care influențează performanța formei farmaceutice cu eliberare modificată;
- riscului de manifestare a unor caracteristici neașteptate de eliberare (de exemplu, doză de dumping).

Art. 39. – (1) Studiile se bazează pe măsurarea concentrației de substanță activă și/sau a metabolitului/metaboliților sau, ocazional, prin coroborare cu determinarea unui efect farmacodinamic acut.

(2) Din cauza impactului substanțial al formei farmaceutice, cerințele referitoare la metaboliți, prezentate în *Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010*, nu se aplică în acest caz.

(3) Dat fiind faptul că o modificare a vitezei de absorbție sau schimbarea căii de administrare poate modifica gradul și calea de metabolizare trebuie măsurați metaboliții activi.

Art. 40. – (1) Studiile se pot efectua la voluntari sănătoși, sau, în caz de probleme de siguranță, la pacienți.

Art. 41. – (1) Ori de câte ori se efectuează studii cu doze repetate, trebuie demonstrată atingerea stării de echilibru.

(2) Cu excepția cazurilor justificate, atingerea stării de echilibru se evaluează prin compararea a cel puțin trei concentrații pre-doză pentru fiecare formă farmaceutică.

(3) În cazul lipsei de acumulare (cu alte cuvinte, concentrații nesemnificative la finalul intervalului de administrare), pe baza criteriilor prezentate în subcapitolul VI.1, nu sunt necesare studii cu doze repetate.

Art. 42. – (1) În ceea ce privește aportul alimentar concomitent, studiul de biodisponibilitate cu doze repetate trebuie să fie efectuat conform informațiilor menționate în RCP, pe parcursul administrării dozelor până la atingerea stării de echilibru.

(2) Dacă în RCP se prevede un anumit interval de ingestie a alimentelor în raport cu administrarea medicamentului, acesta trebuie utilizat pe tot parcursul studiului, precum și în ziua de stabilire a profilului farmacocinetic.

(3) În cazul în care RCP-ul recomandă administrare în condiții de repaus alimentar (fără specificarea unui anumit interval) sau indiferent față de administrarea alimentelor, în ziua de stabilire a profilului farmacocinetic se utilizează în general cazul cel mai sever de repaus alimentar (de exemplu, repaus alimentar în cursul nopții și în continuare, timp de patru ore după administrarea dozei).

(4) În cazul în care RCP-ul recomandă administrare după masă, pe tot parcursul studiului trebuie folosit un regim normo-caloric de alimentație, inclusiv în ziua de stabilire a profilului, cu excepția menționării în RCP a altor condiții de alimentație.

V.1.1. Viteza și mărimea absorbției, fluctuația concentrațiilor plasmatice

Art. 43. - Viteza și mărimea absorbției în cazul formelor farmaceutice cu eliberare modificată trebuie să fie evaluate prin comparație cu formele farmaceutice cu eliberare imediată după administrarea unei doze unice și dacă se acumulează, și după administrare de doze repetate.

Art. 44. – (1) Printre parametrii farmacocinetici de interes în studiile cu doză unică se pot enumera $ASC_{(0-t)}$, $ASC_{(0-\infty)}$, aria reziduală, C_{max} , t_{max} , $t_{1/2}$ și t_{lag} ; în cazul studiilor după administrare de doze repetate, parametrii relevanți sunt $ASC_{(0-\tau)}$, $t_{max,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ și fluctuația.

(2) Alegerea parametrului/parametrilor farmacocinetic(i) principal(i) pentru comparație considerat/considerați cel/i mai apt/apți să reflecte eficacitatea și siguranța trebuie să fie justificată.

Art. 45. – (1) Trebuie demonstrat faptul că forma farmaceutică cu eliberare modificată prezintă caracteristicile de eliberare revendicate.

(2) În vederea obținerii datelor referitoare la absorbția cumulativă (sau eliberarea *in vivo*) în funcție de timp a formei farmaceutice cu eliberarea modificată, se încurajează utilizarea metodei de deconvoluție a datelor concentrație-timp pentru forma farmaceutică cu eliberare modificată, prin comparație cu forma farmaceutică cu eliberare imediată corespunzătoare (pentru detalii, vezi Anexa III).

(3) Pentru susținerea caracteristicilor de eliberare revendicate, trebuie folosite atât valoarea cantității cumulate absorbite cât și viteza de absorbție în funcție de timp.

Art. 46. – (1) Fluctuația concentrațiilor de medicament trebuie să fie studiată după administrarea de doze repetate.

(2) Cu excepția cazurilor justificate, forma cu eliberare modificată trebuie să producă fluctuații similare sau la un nivel inferior față de cea cu eliberare imediată.

Art. 47. - În situațiile în care forma farmaceutică cu eliberare modificată urmează să fie administrată pacienților aflați deja în tratament cu forme farmaceutice cu eliberare imediată ale medicamentului (schimbare regim de dozaj), trebuie avută în vedere necesitatea elaborării de instrucțiuni specifice de dozaj aplicabile în timpul schimbării pentru a menține aceleași concentrații la starea de echilibru.

Doze și concentrații care trebuie să fie investigate

Art. 48. - În cazul substanțelor active și formelor farmaceutice EM (vezi secțiunea V.1.3) cu proprietăți farmacocinetice lineare, poate fi suficientă compararea formei farmaceutice cu eliberare modificată și a celei cu eliberare imediată după administrarea unei doze unice și, în caz de acumulare a medicamentului, după administrarea de doze repetate la un singur nivel de doză (vezi și recomandările de la capitolul VI, Considerații generale).

Art. 49. – (1) În cazul substanțelor active și formelor farmaceutice EM (vezi secțiunea V.1.3) cu proprietăți farmacocinetice nelineare (în intervalul terapeutic al concentrației plasmatice), este necesară compararea formei farmaceutice cu eliberare modificată și a celei cu eliberare imediată, cel puțin la concentrația/doza cea mai mică și cea mai mare.

(2) Dacă formele farmaceutice cu EI și EM prezintă grade diferite de non-linearitate, poate fi necesară compararea unor concentrații suplimentare.

V.1.2. Variabilitate

Art. 50. – (1) Variabilitatea inter-individuală a parametrilor farmacocinetici de interes se stabilește în cadrul studiilor cu administrare de doză unică sau al celor cu administrare de doze repetate prezentate la secțiunea V.1.1, valoarea acestora trebuind comparată între forma farmaceutică cu eliberare modificată și cea cu eliberare imediată.

(2) Este preferabil ca variabilitatea formei farmaceutice cu eliberare modificată să nu o depășească pe cea a formei farmaceutice cu eliberare imediată, cu excepția cazului în care există justificare corespunzătoare din punctul de vedere al consecințelor clinice posibile.

V.1.3. Proportionalitatea dozelor

Art. 51. – (1) În cazul în care sunt disponibile mai multe concentrații ale medicamentului sau când mai multe unități de medicament pot fi administrate simultan în vederea realizării dozei dorite, proportionalitatea diferitelor concentrații/doze ale formei farmaceutice cu eliberare modificată trebuie să fie abordată în mod corespunzător

(2) Proportionalitatea dozelor se evaluează pe baza unei doze unice și, în cazul acumulării medicamentului, printr-un studiu cu administrare de doze repetate, în care parametrii farmacocinetici de interes ai tuturor concentrațiilor/dozelor sunt comparați după ajustarea dozei.

(3) În acest caz, nu se aplică criteriile prezentate în Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010 referitor la proportionalitatea dozei numai pe baza ASC și a intervalului de acceptare de 25%, aceste criterii aplicându-se numai pentru selectarea concentrației pentru studiile de bioechivalență.

V.1.4. Factorii care influențează modul de acțiune al unei forme farmaceutice cu eliberare modificată

V.1.4.1. Alimente

Art. 52. - Influența alimentelor asupra biodisponibilității formelor farmaceutice orale cu eliberare modificată trebuie să fie investigată prin studii cu doză unică.

Art. 53. – (1) Printre condițiile experimentale optime pentru producerea unui efect al alimentelor se poate enumera administrarea imediat după o masă hipercalorică, cu conținut crescut de grăsimi.

(2) Se recomandă începerea mesei cu 30 minute înainte de administrarea medicamentului și finalizarea acesteia în interval de 30 de minute.

(3) Masa trebuie să fie bogată în grăsimi (aproximativ 50% din conținutul total caloric al mesei) și cu nivel ridicat de calorii (aproximativ 800-1000 kcal), care trebuie să rezulte din aproximativ 150, 250, și 500-600 kcal din proteine, glucide și grăsimi; trebuie prezentată compoziția mesei cu privire la proteine, glucide și conținutul de grăsimi (precizate în grame, calorii și conținut caloric relativ (%)).

(4) Tipul studiului pentru investigarea efectului alimentelor depinde de ce fel de studii au fost efectuate sau nu pentru compararea noii forme farmaceutice orale cu eliberare modificată cu forma cu eliberare imediată autorizată, precum și dacă există un efect semnificativ clinic al alimentelor asupra formei farmaceutice cu eliberare imediată.

Art. 54. - În lipsa unui efect relevant clinic al alimentelor asupra formei farmaceutice cu eliberare imediată, poate fi suficientă efectuarea unui studiu dublu încrucișat (2-way cross-over) de comparare a formei farmaceutice cu eliberare modificată, înainte și după masă (în condițiile existenței altor studii în care se compară formele farmaceutice cu eliberarea modificată și cele cu eliberare imediată în condiții de repaus alimentar).

Art. 55. - În cazul existenței unor efecte cunoscute relevante clinice ale alimentelor asupra formei farmaceutice cu eliberare imediată, pentru cuantificarea efectului alimentelor pentru fiecare formă farmaceutică poate fi util un studiu încrucișat cu patru grupuri (4-way cross-over) de comparare a formei farmaceutice cu eliberare modificată, administrate înainte și după masă, cu forma farmaceutică cu eliberare imediată, administrată înainte și după masă.

Art. 56. – (1) În cazul în care sunt disponibile mai multe concentrații ale medicamentului, efectul alimentelor poate să fie investigat numai pentru o singură concentrație dacă medicamentele sunt proporționale din punctul de vedere al compoziției (de exemplu, formele farmaceutice cu unități multiple sau comprimatele cu compoziție proporțională), au același proces de fabricație, prezintă farmacocinetică lineară și profiluri individuale de dizolvare similare într-un intervalul de pH al mediilor de dizolvare

(2) În general, cu excepția cazurilor justificate, trebuie să fie investigată concentrația cea mai mare.

(3) În cazul neîndeplinirii condițiilor de mai sus, este necesară investigarea efectului alimentelor pentru concentrația cea mai mare și pentru cea mai mică sau cazurile extreme, pe baza unei abordări alternative.

Art. 57. - Pentru evaluarea efectului alimentelor, în plus față de ASC și C_{max} , poate fi util pentru compararea caracteristicilor de eliberare modificată și verificarea grafică a faptului că profilurile concentrație – timp nu sunt semnificativ modificate.

Art. 58. – (1) Relevanța clinică a efectului alimentației trebuie abordată din perspectiva atât a eficacității cât și a siguranței.

(2) Când este necesar, trebuie elaborate recomandări de dozaj cu privire la administrarea medicamentului în raport cu mesele.

(3) În susținerea recomandărilor privitoare la doze, poate fi necesară și efectuarea de studii suplimentare cu alte tipuri de alimente sau cu administrarea medicamentului la anumite intervale de timp înainte și după masă (vezi și Ghidul privind evaluarea interacțiunilor dintre medicamente - CPMP/EWP/560/95).

Art. 59. - Modificarea pe parcursul dezvoltării medicamentului a formei farmaceutice sau a procesului de fabricație într-un mod care poate afecta caracteristicile de eliberare poate impune o nouă evaluare a efectului alimentației asupra formei farmaceutice finale.

Art. 60. - Alt tip de administrare: în informațiile despre medicament ale anumitor forme farmaceutice cu unități multiple se pot include recomandări că medicamentul se poate deschide și peletele/granulele pot, de exemplu, să fie presărate deasupra unor alimente moi, dispersate într-un pahar cu apă plată și înghițite fără a le mesteca sau de administrare printr-un tub gastric.

Art. 61. - Pentru includerea în informațiile despre medicament a acestor recomandări suplimentare de administrare, sunt necesare studii suplimentare de stabilitate și studii de dizolvare *in vitro*, prin care să se demonstreze echivalența dintre forma farmaceutică intactă și cea după deschidere.

Art. 62. - Absența studiilor de bioechivalență care să reproducă astfel de opțiuni suplimentare de administrare trebuie să fie justificată.

V.1.4.2. Funcția gastrointestinală

Art. 63. - În cazul administrării curente a unei forme farmaceutice orale cu eliberare modificată concomitent cu substanțe active care afectează fiziologia gastrointestinală (de exemplu, opioide), este necesar ca performanța formei farmaceutice orale cu eliberare modificată să fie investigată în condițiile respective.

Art. 64. - În cazul în care formele farmaceutice orale cu eliberare modificată sunt destinate pacienților cu funcție gastro-intestinală modificată semnificativ, este posibil să fie necesară investigarea acestora și la astfel de pacienți (vezi și secțiunea V.1.5.1).

V.1.4.3. Caracteristici de eliberare neașteptată (de exemplu, eliberarea prea rapidă a substanței active – doză de dumping

Art. 65. – (1) , Eliberarea rapidă neintenționată a întregii cantități de substanță activă sau a unei cantități semnificative de substanță activă conținută într-o formă farmaceutică cu eliberare modificată poartă frecvent denumirea de „doză de dumping”.

(2) În funcție de indicația terapeutică și de indicele terapeutic al substanței active, doza de dumping poate constitui un risc semnificativ pentru pacienți, din cauza fie a unor probleme de siguranță, fie a reducerii eficacității sau din ambele cauze.

Art. 66. - (1) Pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată, trebuie exclus riscul de eliberare neașteptată care produce expunere necontrolată.

(2) Dacă se constată sau se suspectează eliberarea unei doze de dumping (de exemplu, o valoare a expunerii maxime mult mai mare, cu un profil inadecvat de eliberare modificată sau, lipsa la unii subiecți a valorilor concentrației unei substanțe active labile în forma farmaceutică gastro-rezistentă), medicamentul trebuie reformulat pentru a se evita acest defect de calitate biofarmaceutică.

Art. 67. – (1) Valori maxime de expunere mult mai mari pot fi de asemenea constatate și la medicamentele cu eliberare prelungită, din cauza eliberării pe perioadă îndelungată a substanței active în stomac (golirea gastrică întârziată) cu absorbția ulterioară a dozei eliberate în momentul golirii conținutului gastric.

(2) Dat fiind faptul că această expunere mărită neintenționată nu are legătură cu un anumit defect al medicamentului care provoacă o eliberare necontrolată, trebuie să fie introduse recomandări de dozaj cu privire, de exemplu, la administrarea concomitentă cu alimente pentru evitarea rămânerii prelungite a medicamentului în stomac.

Efectele alcoolului

Art. 68. – (1) Unele forme farmaceutice orale cu eliberare modificată conțin substanțe active și/sau excipienți care prezintă o solubilitate mai mare în soluții etanolice decât în apă.

(2) Consumul de băuturi alcoolice concomitent cu administrarea de astfel de medicamente poate determina apariția de doze de dumping.

Art. 69. – (1) Pentru astfel de forme farmaceutice, trebuie efectuate studii *in vitro* de evaluare a eliberării în soluții de alcool.

(2) În cazul observării *in vitro* a unei eliberări accelerate de substanță activă, apărute la concentrații atât mari cât și mici de alcool pe o perioadă scurtă de timp sau la concentrații mai mici de alcool pe o perioadă mai lungă de timp, medicamentul trebuie să fie reformulat.

(3) Numai în cazurile în care există justificarea că interacțiunea *in vitro* cu alcoolul nu poate fi evitată prin reformulare, efectuarea unui studiu *in vivo* ar putea fi acceptabilă pentru a susține că apariția unei astfel de interacțiuni *in vivo* nu este posibilă.

Art. 70. – (1) În cadrul studiului *in vivo* al dozei de dumping apărute ca urmare a consumului de alcool trebuie comparată expunerea sistemică în cazul ingerării pe stomacul gol a medicamentului cu eliberare modificată împreună cu o cantitate moderată de alcool.

(2) Rezultatele studiului trebuie să fie evaluate nu numai cu privire la relevanța clinică a mediei modificărilor în cadrul grupului, ci și la consecințele clinice ale rapoartelor individuale observate.

Art. 71. – (1) În cazul constatării *in vivo* a probabilității de apariție a unui efect semnificativ de doză de dumping, imposibil de evitat prin reformulare, raportul beneficiu/risc al medicamentului trebuie evaluat cu atenție.

(2) În general, contraindicarea consumului de alcool ca unică măsură de evitare a unui astfel de efect nu este considerată un mijloc adecvat de acțiune împotriva acestei interacțiuni dintre forma farmaceutică respectivă și alcool.

Art. 72. - În informațiile despre medicament trebuie prevăzute informații referitoare la interacțiunile relevante cu alcoolul, în caz de potențare posibil relevantă clinic sau a unui efect suplimentar nociv.

Art. 73. - În plus, trebuie discutate și alte atenționări de inclus în informațiile despre medicament, precum și strategii de gestionare a riscului.

V.1.5. Alte aspecte care trebuie avute în vedere

V.1.5.1. Grupe speciale de populație

Art. 74. - Mai ales la proiectarea formelor farmaceutice orale cu eliberare modificată cu administrare zilnică în doză unică, trebuie ținut cont de diverse stări fiziologice (de exemplu, timpii de tranzit, pH-ul, aportul de alimente și tipul de alimente) care apar la pacienții vegetarieni, copii și vârstnici sau la pacienții care utilizează în mod curent antiacide.

V.1.5.2. Influența locului de aplicare asupra concentrațiilor plasmatice (forme farmaceutice cu formare de depozit SC/IM, SET)

Art. 75. - Efectul diferitelor locuri de aplicare a formelor farmaceutice cu formare de depozit SC/IM sau SET asupra absorbției substanței active trebuie să fie investigat dacă locul de aplicare nu se limitează la o singură zonă a corpului.

Art. 76. - Trebuie să fie evaluate siguranța și tolerabilitatea la locul de aplicare.

Art. 77. - În cazul formelor farmaceutice cu formare de depozit SC/IM sau SET trebuie verificat nu numai faptul că concentrațiile plasmatice se mențin în intervalul concentrațiilor terapeutice la sfârșitul perioadei dintre administrarea dozelor, ci și modul cum concentrațiile plasmatice scad după îndepărtarea formei farmaceutice cu formare de depozit SC/IM sau a SET.

V.1.5.3. Medicamente cu eliberare modificată multifazică

Art. 78. – (1) Există preparate cu eliberare modificată dezvoltate exclusiv în scopul reproducerii unei scheme de dozaj de 3 ori pe zi sau o de 4 ori pe zi.

(2) În astfel de cazuri, profilul concentrație plasmatică - timp al medicamentului cu eliberare modificată trebuie să fie echivalent cu forma farmaceutică cu eliberare imediată administrată în

schema de administrare reprodusă, cu excepția cazului în care se prezintă date clinice suplimentare care să susțină un nivel comparabil de eficacitate și/sau siguranță.

V.1.5.4. Staza prelungită în stomac

Art. 79. – (1) Evacuarea gastrică a formelor farmaceutice cu o singură unitate care nu se dezintegrează în stomac poate fi prelungită și foarte variabilă.

(2) Consecințele acestui efect asupra învelișului enteric al formelor farmaceutice cu eliberare întârziată sunt foarte imprevizibile; dacă pentru o substanță activă acid labilă eliberarea apare înainte de golirea stomacului, aceasta duce la degradarea substanței active și neobținerea profilului concentrației plasmatice.

Art. 80. - În plus, staza prelungită în stomac poate întârzia considerabil eliberarea substanței active.

(2) Din această cauză, perioada de recoltare a probelor trebuie planificată în așa fel încât să permită obținerea de concentrații măsurabile, luând în considerare nu numai timpul de înjumătățire plasmatică al substanței active ci și posibilitatea apariției acestui efect (persistența gastrică prelungită), pentru a se asigura că influența golirii gastrice întârziate este în mod adecvat caracterizată.

V.2. Studii terapeutice

Art. 81. – (1) De principiu, cu excepția cazurilor corespunzător justificate, sunt necesare studii clinice comparative de eficacitate și siguranță pe lângă datele de farmacocinetică, pentru medicamentele cu eliberare modificată dezvoltate ulterior formei farmaceutice cu eliberare imediată.

(2) Dată fiind cunoașterea datelor de eficacitate și siguranță a medicamentului cu eliberare imediată, problema majoră o constituie demonstrarea faptului că noua formă farmaceutică cu eliberare modificată este la fel de sigură și eficientă ca și forma existentă.

(3) Afirmările referitoare la eventualele beneficii suplimentare ale noii forme farmaceutice trebuie demonstrate sau justificate.

Art. 82. – (1) Cu toate acestea, în cazuri excepționale, dacă evaluarea relației concentrație-efect indică existența unei relații bine definite între răspunsul clinic și concentrația plasmatică/concentrațiile plasmatice a/ale substanței active/metabolitului activ/metaboliților activi, studiile clinice pot fi considerate necesare.

(2) În astfel de cazuri, existența unui nivel similar sau superior de eficacitate și siguranță trebuie să reiasă din studiile de farmacocinetică/farmacodinamie.

Art. 83. – (1) Dat fiind faptul că, pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată, este importantă stabilirea nu numai a relațiilor dintre concentrație și efect, ci și a semnificației diferențelor de profil a concentrațiilor la starea de echilibru în funcție de timp între forma cu eliberare modificată comparativ cu cea cu eliberare imediată autorizată, la evaluarea relațiilor farmacocinetică/farmacodinamie specifice medicamentelor cu eliberare modificată trebuie să fie determinate efectele diferite asupra eficacității și siguranței determinate de diferențele în ceea ce privește viteza de absorbție și fluctuația concentrațiilor.

(2) Totodată, trebuie evaluate și toleranța la efectele terapeutice și efectele toxice asociate cu expunerea la medicament, concentrația, viteza de absorbție și fluctuația concentrațiilor.

V.2.1. Excepția de la efectuarea de studii terapeutice

Art. 84. - În principiu, sunt necesare studii terapeutice.

Art. 85. - Cu toate acestea, pot exista și excepții de la efectuarea de studii terapeutice, în cazul îndeplinirii a minimum uneia dintre următoarele condiții:

- bioechivalența între medicamentul referință și test este demonstrată pe baza parametrilor, $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ și $ASC_{(0-\tau)ss}$, deoarece noul medicament cu eliberare modificată este dezvoltat pentru

a reproduce performanța unui medicament cu un mecanism de eliberare și un regim de dozaj diferit, de exemplu, o formă farmaceutică cu eliberare pulsatilă multifazică, care conține pelete cu timp de latență diferit.

- bioechivalența dintre medicamentul referință și test este demonstrată pe baza parametrilor, $C_{max,ss}$, $C_{min,ss}$ și $ASC_{(0-\tau),ss}$, în ciuda diferențelor de aspect/grafice a profilului concentrație plasmatică – timp, dacă este posibil să se justifice că diferența de aspect a profilului concentrație plasmatică-timp nu are relevanță pentru eficacitate și siguranță pe baza relațiilor expunere - răspuns și forma profilului – răspuns.

- exista o fereastră terapeutică bine definită în ceea ce privește siguranța și eficacitatea, se cunoaște lipsa influenței ratei de intrare (inputului) asupra profilului de siguranță și eficacitate sau a riscului de apariție a toleranței și

- bioechivalența între medicamentul de referință și test este demonstrată pe baza parametrilor ($ASC_{(0-\tau),ss}$ și
- $C_{max,ss}$ pentru noua formă farmaceutică cu eliberare modificată este inferioară sau echivalentă valorii $C_{max,ss}$ a formei farmaceutice autorizate iar valoarea $C_{min,ss}$ a formei farmaceutice cu eliberare modificată este superioară sau echivalentă valorii $C_{min,ss}$ a formei farmaceutice autorizate.

V.2.2. Modalitatea de elaborare a proiectelor de studii clinice

Art. 86. – (1) Pentru evaluarea corespunzătoare a intensității și duratei efectului terapeutic și a reacțiilor adverse ale formei farmaceutice cu eliberare modificată în comparație cu forma farmaceutică cu eliberare imediată autorizată, trebuie proiectate și efectuate studii comparative adecvate.

(2) Beneficiul clinic revendicat al noii forme farmaceutice în raport cu forma cu eliberare imediată autorizată trebuie stabilit prin studii.

(3) În plus față de recomandările specifice, trebuie avute în vedere și următoarele considerente:

- În evaluarea eficacității și siguranței anumitor clase terapeutice este necesară cuantificarea efectelor formei farmaceutice pe durata a 24 de ore și în special la finalul intervalului de administrare (de exemplu, evaluarea puseurilor de durere paroxistică).

- În cazul efectelor diferite ale medicamentelor cu praguri de dozaj diferite:

- Activitatea terapeutică este cuantificată în ceea ce privește efectele farmacodinamice sau clinice adoptate în mod normal drept criterii pentru evaluarea eficacității în cadrul clasei terapeutice respective.

- Numai în cazuri excepționale și cu condiția justificării corespunzătoare din partea solicitantului, în situația în care mecanismul de acțiune este identic pentru toate indicațiile, este permisă extrapolarea la alte indicații decât cele investigate în cadrul studiului.

- În cazurile în care activitatea terapeutică prelungită poate modifica profilul de siguranță al medicamentului în cursul administrării cronice, pot fi necesare studii de siguranță.

Art. 87. - Pentru demonstrarea lipsei de inferioritate (non-inferioritate) a eficacității terapeutice sau a echivalenței terapeutice, se pot planifica studii clinice de comparare a formei cu eliberare modificată și a celei cu eliberare imediată, pe baza expunerii egale; indiferent de situație, în proiectarea și analiza studiilor trebui ținut cont de recomandările ICH E9.

Art. 88. – (1) Necesitatea demonstrării echivalenței sau a non-inferiorității, față de forma farmaceutică inițial autorizată, prin intermediul unor astfel de studii de farmacodinamie/clinice depinde de impactul pe care noua formulare l-ar avea asupra eficacității sau siguranței studiate.

(2) În cazul unei relații strânse între eficacitate și siguranță, sunt necesare studii de echivalență pentru a demonstra că efectul studiat se menține în limitele de echivalență.

(3) Demonstrarea non-inferiorității poate fi suficientă în situația în care se poate accepta evaluarea numai a eficacității, pentru noua formă farmaceutică nefiind de așteptat un alt profil de siguranță.

Art. 89. - Tipul studiilor necesare depinde de posibilitatea de stabilire a unor criterii farmacodinamice finale de evaluare adecvate, de cunoașterea relației dintre markerii farmacodinamici și eficacitatea clinică, de caracterul garantat al sensibilității testării/analizei și de posibilitatea de definire a marginii de non-inferioritate sau de echivalență.

Art. 90. – (1) Pe lângă forma farmaceutică cu eliberare imediată și cea cu eliberare modificată, astfel de studii de echivalență și de non-inferioritate pot include și un braț placebo.

(2) Introducerea unui braț placebo sau a unui braț activ suplimentar cu doză inferioară este obligatorie pentru cazurile în care sensibilitatea analizei studiului este imposibil de garantat (vezi ICH E10) .

Art. 91. - În plus, trebuie definite și justificate marginile de echivalență sau marginile de non-inferioritate, indiferent dacă criteriul final principal de evaluare se bazează pe măsurători farmacodinamice sau pe o variabilă clinică.

Art. 92. – (1) În situația în care pentru forma farmaceutică cu eliberare modificată a medicamentului se propune o nouă indicație terapeutică față de cea cu eliberare imediată, trebuie elaborat un plan de dezvoltare clinică, în conformitate cu ghidurile existente sau cu nivelul cel mai avansat de dezvoltare la momentul actual.

(2) În cazul în care medicamentul cu eliberare modificată este fie un plasture, fie o formă farmaceutică de depozit, siguranța locală trebuie să fie de asemenea evaluată.

Art. 93. - Cantitatea de substanță activă rămasă după îndepărtarea plasturelui trebuie să fie luată în considerare din punctul de vedere al problemelor de siguranță determinate de potențiala utilizare greșită sau de riscurile pentru mediu.

Art. 94. - Atunci când este pretinsă superioritatea, aceasta trebuie să fie demonstrată prin studii clinice; solicitanții sunt îndrumați către ghidurile științifice relevante pentru domeniul terapeutic în cauză.

Art. 95. - În cazul în care, pentru forma cu eliberare modificată, se pretinde existența unui număr redus de reacții adverse sistemice, acest fapt trebuie demonstrat.

CAPITOLUL VI

Cerere simplificată pentru forme farmaceutice cu eliberare modificată care se referă la un medicament autorizat ca formă farmaceutică cu eliberare modificată

Considerații generale:

Art. 96. – (1) Pentru medicamentele administrate oral, studiile de bioechivalență pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată se recomandă a fi efectuate prin compararea celor două formule ale aceleiași forme farmaceutice (medicament test versus referință).

(2) Forma farmaceutică cu EM generică pentru care se solicită demonstrarea bioechivalenței trebuie să fie comparată cu forma farmaceutică cu EM care este fie medicamentul original sau extensia de linie a unei forme farmaceutice cu eliberare imediată a medicamentului original.

(3) Recomandările generale detaliate prezentate în Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010, traducerea Ghidului CPMP/EWP/QWP/1401/98 referitoare la elaborarea proiectului de studiu de bioechivalență, efectuarea, evaluarea și raportarea acestuia, se aplică și în cazul studiilor de bioechivalență cu medicamente cu eliberare modificată; în capitolul de față se detaliază aspecte specifice formelor farmaceutice cu eliberare modificată.

Art. 97. - Dacă două medicamente cu aceeași formă farmaceutică diferă în ceea ce privește excipienții care controlează eliberarea substanței activei sau mecanismul de eliberare, acestea pot fi considerate medicamente generice dacă sunt bioechivalente *in vivo* după doză unică administrată în

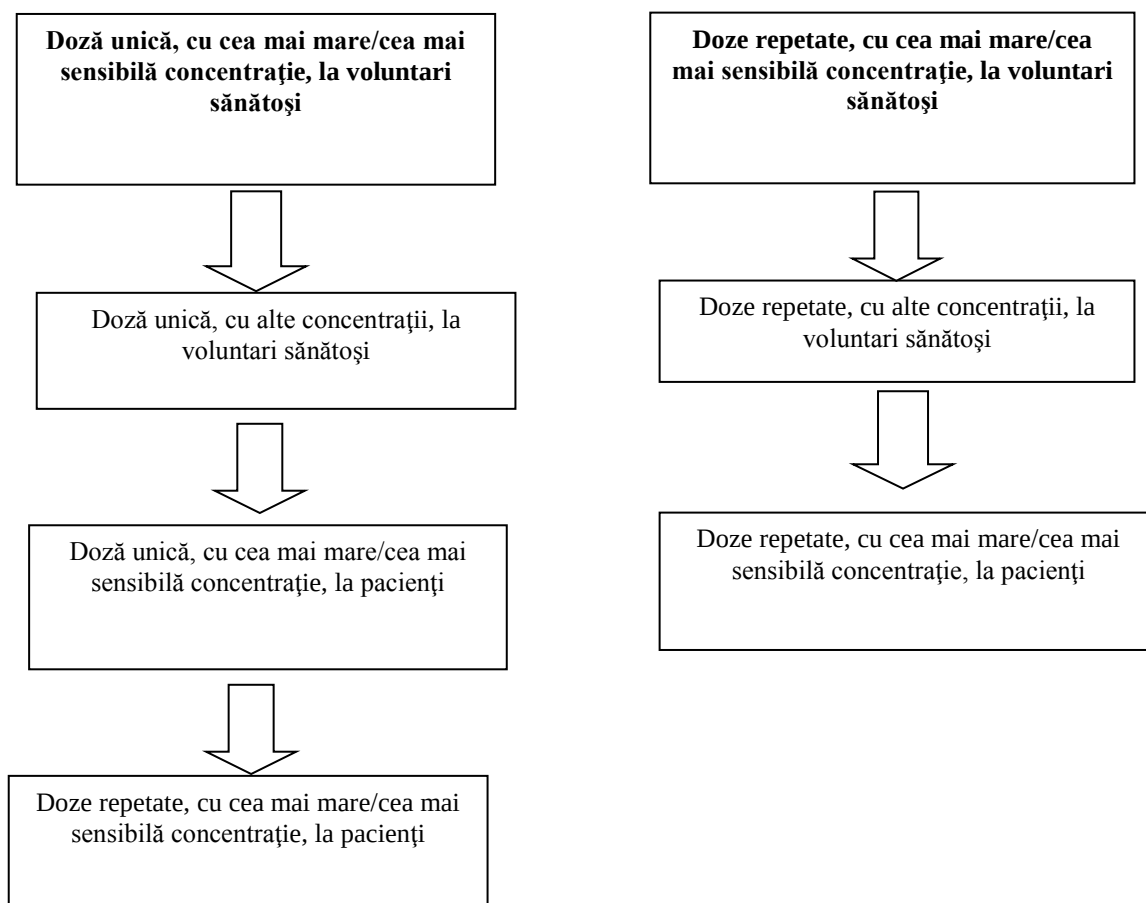
condiții de repaus alimentar și postprandial (vezi subcapitolul VI.1), precum și după doze repetate, dacă este necesar.

Art. 98. - În situația îndeplinirii criteriilor de exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență pentru concentrația suplimentară și demonstrarea bioechivalenței este necesară numai pentru o singură concentrație, se aplică următoarele recomandări:

- a) în cazul în care farmacocinetica medicamentului original cu eliberare modificată este lineară, trebuie efectuate studii cu doză unică și doze repetate la concentrația cea mai mare.
- b) în cazul în care farmacocinetica medicamentului original cu eliberare modificată este nelineară, studiile trebuie efectuate cu concentrația cea mai sensibilă.
- c) alegerea unei dozei mai mici trebuie să se bazeze pe considerente de siguranță.

Art. 99. – (1) În general, studiile se recomandă să fie efectuate la voluntari sănătoși.

(2) Cu toate acestea, în cazul în care, indiferent de concentrație, studiile la voluntari sănătoși nu se pot efectua din motive de siguranță, acestea se pot efectua la pacienți, de preferință după administrare în doză atât unică cât și repetată, în conformitate cu recomandările de mai jos; dacă efectuarea de studii cu doză unică la pacienți nu este posibilă, în locul acestora se pot efectua studii cu doze repetate.



Art. 100. - În cazul în care sunt îndeplinite criteriile pentru aplicarea analizei extremelor și demonstrarea BE este necesară pentru cele două concentrații selectate ca reprezentative ale extremelor, se prezintă următoarea recomandare: se poate efectua un studiu cu concentrația cea mai mare, la pacienți, împreună cu un studiu cu concentrația cea mai mică, la voluntari sănătoși.

Art. 101. - Pentru evaluarea profilurilor de dizolvare, caracteristicile lineare ale farmacocineticii și identificarea concentrației celei mai sensibile, vezi și Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010.

Art. 102. – (1) În cazul identificării unei diferențe în ceea ce privește interacțiunile cu alimentele, asociate cu forma farmaceutică, aceasta indică existența unor diferențe între medicamente, contrazicând astfel prin definiție calitatea de generic.

(2) În consecință, pentru medicamentele pentru care se poate demonstra bioechivalența în condiția recomandată în RCP dar nu și în cea nerecomandată din cauza unui efect inferior asociat cu alimentația, medicamentul nu îndeplinește cerințele de medicament generic, dar poate fi eligibil pentru aplicarea unei cereri conform prevederilor art. 708 alin. (3) din Legea 95/2006 cu modificările și completările ulterioare, republicată, care transpune art. 10 (3) din Directiva 2001/83/CE; vezi și anexa III „Rezumatul recomandărilor referitoare la studii pentru cererile simplificate”

VI.1. Forme farmaceutice cu eliberare prelungită cu administrare orală

Art. 103. - Bioechivalența dintre două forme farmaceutice cu eliberare prelungită trebuie evaluată pe baza unor studii proiectate să demonstreze că:

- forma farmaceutică test prezintă caracteristicile pretinse de eliberare prelungită ale medicamentului de referință;
- substanța activă nu este eliberată în mod neașteptat din forma farmaceutică aflată în studiu (lipsa dozei de dumping)
- comportamentul formelor farmaceutice test și referință este echivalent după administrarea de doză unică și după administrarea de doze repetate (la starea de echilibru);
- în cazul efectuării unui studiu cu doză unică, efectul alimentelor asupra comportamentului *in vivo* este comparabil pentru ambele forme farmaceutice.

VI.1.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței

Art. 104. - În general, sunt necesare următoarele studii:

- un studiu cu doză unică administrată în condiții de repaus alimentar, în care să se compare medicamentul test cu cel referință;
- un studiu cu doză unică administrată postprandial după o masă bogată în lipide (vezi V.1.4.1) în care să se compare medicamentul test cu cel referință;
- un studiu cu doze repetate în care să se compare medicamentul test cu referință.

VI.1.1.1. Studii cu doză unică

Art. 105. - Pentru evaluarea administrării în doză unică în condiții de repaus alimentar și postprandial, se recomandă unul dintre următoarele tipuri de studiu:

- Un studiu încrucișat cu patru perioade și patru secvențe complementare ale celor patru grupuri de tratament (studiu încrucișat cu 4 grupuri de tratament); atât medicamentul test cât și referință trebuie evaluate în condiții de repaus alimentar și după administrarea unei mese bogate în grăsimi, la un anumit interval înainte de administrarea medicamentului.
- Două studii dublu-încrucișate:
 - În primul studiu trebuie comparat medicamentul test și cel referință în condiții de repaus alimentar; tratamentele de studiu trebuie administrate în două perioade și cu două secvențe ale grupurilor de tratament.
 - Cel de al doilea studiu trebuie să compare forma farmaceutică test cu cea referință după o masă bogată în lipide, luată la un anumit interval înainte de administrarea tratamentului de studiu, precum și cu forma farmaceutică test în condiții de repaus alimentar, pentru generarea de date intra-individuale care să descrie un posibil efect al

alimentelor. Două studii dublu-încrucișate, ambele cu două perioade și două secvențe de administrare a medicamentului test și a celui referință:

- Un studiu trebuie să se desfășoare în condiții de repaus alimentar.
- Celălalt studiu trebuie să se desfășoare după administrarea unei mase bogate în grăsimi, la un anumit interval înainte de administrarea tratamentului studiat.

VI.1.1.2. Studii cu doze repetate

Art. 106. – (1) Studiul cu doze repetate este necesar, cu excepția cazului în care s-a efectuat un studiu cu doză unică cu concentrația cea mai mare, care a demonstrat că valorile medii ale $ASC_{(0-\tau)}$ după prima doză acoperă peste 90% din valorile medii ale $ASC_{(0-\infty)}$ atât pentru forma farmaceutică test cât și pentru cea referință, fiind prin urmare de așteptat realizarea unei acumulări reduse.

(2) În acest caz, bioechivalența trebuie demonstrată și pentru alți parametri, reprezentând aspectul curbei concentrație plasmatică în funcție de timp în studiul cu doză unică (vezi și subsecțiunea VI.8.2); se recomandă $parțial ASC_{(0 - \text{limită-de-t})}$ precoce și $parțial ASC_{(\text{limită-de-t} - t\text{-final})}$ terminal separate de un punct predefinit de limită de timp, de exemplu, jumătatea intervalului de dozaj, cu excepția cazurilor justificate în mod științific.

Art. 107. – (1) În toate celelalte cazuri, în care este probabilă producerea unei acumulări (când $ASC_{(0-\tau)}$ după prima doză acoperă mai puțin de 90% din valorile medii ale $ASC_{(0-\infty)}$) este necesar un studiu cu doze repetate.

(2) În general, trebuie efectuate studii la starea de echilibru, cu respectarea condițiilor menționate în RCP-ul medicamentului original referitor la administrarea concomitentă de alimente.

(3) În cazul în care RCP-ul prevede că medicamentul se administrează numai postprandial, trebuie efectuat numai studiul în condiții postprandiale (masă standard), acesta incluzând ziua de definire a profilului.

(4) În cazul în care RCP-ul prevede că medicamentul se administrează în stare de repaus alimentar sau indiferent de masă, studiile trebuie să fie efectuate în condiții de repaus alimentar.

(5) Condițiile de repaus alimentar în studiile cu doze repetate trebuie adaptate la situațiile reale (administrarea de dimineață necesită un interval de repaus alimentar de 10 ore, în timp ce, pentru toate celelalte administrări, sunt suficiente 4 ore de repaus alimentar înainte de administrare).

(6) Repausul alimentar după fiecare administrare trebuie să fie definit ca fiind de minimum 2 ore.

Art. 108. - În studiile la stare de echilibru, perioada de eliminare a tratamentului anterior se poate suprapune peste acumularea celui de al doilea tratament (transfer direct), cu condiția ca perioada de acumulare să fie suficient de îndelungată (de minimum 5 ori timpul de înjumătățire terminal).

Art. 109. – (1) Realizarea stării de echilibru se evaluează prin compararea a cel puțin trei concentrații pre-doză pentru fiecare formă farmaceutică.

(2) Trebuie ținut cont și de timpul aparent de înjumătățire.

VI.1.2. Concentrația/ile de evaluat

VI.1.2.1. Formele farmaceutice cu o singură unitate

Art. 110. - Formelor farmaceutice cu o singură unitate și concentrații multiple li se aplică următoarele:

A. Studii cu doză unică

• În cazul în care RCP-ul medicamentului referință recomandă administrarea în condiții de repaus alimentar sau indiferent de masă:

În condiții de repaus alimentar: este necesar un studiu cu doză unică în condiții de repaus alimentar pentru toate concentrațiile; cu toate acestea, dacă se justifică, este posibil și un studiu al

extremelor (vezi subcapitolul VI.6). În cazul apariției unor probleme de siguranță la voluntarii sănătoși, studiile se efectuează la pacienți, ceea ce poate necesita administrarea de doze repetate pentru obținerea stării de echilibru.

- **Postprandial:** Poate fi suficient un studiu de bioechivalență cu doză unică, efectuat cu concentrația cea mai mare/cea mai sensibilă administrată postprandial. În situația îndeplinirii criteriilor de exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență a concentrației, prezentate în capitolul IV.1.6 al Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010, se poate acorda exceptare de la efectuarea de studii pentru cealaltă concentrație/celelalte concentrații. Cu toate acestea, în cazul în care concentrațiile medicamentului test nu îndeplinesc criteriile respective sau dacă diferitele concentrații au profile diferite, trebuie studiate două concentrații care reprezintă diferența extremă, în condiții de administrare postprandială.

- În cazul în care RCP-ul medicamentului de referință recomandă utilizarea în condiții de administrare postprandială:

- **Postprandial:** Este necesar un studiu cu doză unică în condiții de administrare posprandială, efectuat cu toate concentrațiile; cu toate acestea, dacă se justifică, este posibil și un studiu al extremelor (vezi subcapitolul VI.6).

- **Repaus alimentar:** Poate fi suficient un studiu de bioechivalență cu doză unică, efectuat cu concentrația cea mai mare/cea mai sensibilă, administrat în condiții de repaus alimentar. În situația îndeplinirii criteriilor de exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență a concentrației, prezentate în capitolul IV.1.6 al Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010, se poate acorda exceptare de la efectuarea de studii pentru cealaltă concentrație/celelalte concentrații. Cu toate acestea, în cazul în care concentrațiile medicamentului test nu îndeplinesc criteriile respective sau dacă diferitele concentrații au profile diferite, trebuie studiate două concentrații care reprezintă diferența extremă, administrate în condiții de repaus alimentar.

B. Studii cu doze repetate

- Este necesar un studiu cu doze repetate, efectuat cu concentrația cea mai mare (cu excepția cazului în care se demonstrează lipsa acumulării, astfel cum este prezentat în detaliu în subcapitolul VI.1). În caz de probleme de siguranță, studiul trebuie realizat la pacienți.

În situația îndeplinirii criteriilor de exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență a concentrației, prezentate în capitolul IV.1.6 al Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010, se poate acorda exceptare de la efectuarea de studii pentru cealaltă concentrație/celelalte concentrații; cu toate acestea, dacă se justifică, este posibil și un studiu al extremelor (vezi subcapitolul VI.6).

VI.1.2.2. Forme farmaceutice cu mai multe unități

Art. 111. - Pentru formele farmaceutice cu mai multe unități ale unui medicament cu mai multe concentrații este suficientă efectuarea studiilor menționate în secțiunea VI.1.1, realizate numai cu concentrația cea mai mare/cea mai sensibilă, dacă compoziția este proporțională, formulările conțin granule sau pelete identice (și acestea sunt fabricate utilizând același proces de fabricație) și profile de dizolvare similare.

VI. 2. Forme farmaceutice cu eliberare întârziată

Art. 112. - Bioechivalența dintre două forme farmaceutice cu eliberare întârziată trebuie evaluată pe baza unor studii menite să demonstreze următoarele:

- forma farmaceutică test prezintă caracteristicile pretinse de eliberare întârziată ale medicamentului de referință;

- substanța activă nu se eliberează în mod neașteptat din forma farmaceutică studiată (pentru asigurarea atingerii locului țintă pentru eliberare);
- comportamentul forme farmaceutice test și referință este echivalent după administrarea unei doze unice
- în cadrul studiului cu doză unică, efectul alimentelor asupra comportamentului *in vivo* este comparabil pentru ambele forme farmaceutice.

VI.2.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței

Art. 113. - În general, sunt necesare următoarele studii:

- Studiu uni-doză efectuat în condiții de repaus alimentar, pentru compararea medicamentului test și referință;
- Studiu uni- doză postprandial după administrarea unei mase bogate în grăsimi (vezi secțiunea V.1.4.1), comparând medicamentul test și referință;

Art. 114. - În ceea ce privește proiectarea studiilor cu doză unică, se poate utiliza o modalitate similară celei prezentate pentru formele farmaceutice cu eliberare prelungită (vezi VI.1.1.1).

VI.2.2. Concentrația/ile de evaluat

VI.2.2.1. Forme farmaceutice cu o singură unitate

Art. 115. - Se aplică următoarele:

A. Studii cu doză unică

• În cazul în care RCP-ul medicamentului de referință recomandă administrare în condiții de repaus alimentar sau indiferent de masă:

• În condiții de repaus alimentar: este necesar un studiu cu doză unică în condiții de repaus alimentar pentru toate concentrațiile; cu toate acestea, dacă se justifică, este posibil și un studiu al extremelor (vezi subcapitolul VI.6).

• Postprandial: Poate fi suficient un studiu de bioechivalență cu doză unică, efectuat cu concentrația cea mai mare/cea mai sensibilă administrată postprandial. În situația îndeplinirii criteriilor de exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență a concentrației, prezentate în capitolul IV.1.6 al Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010, se poate acorda exceptare de la efectuarea de studii pentru cealaltă concentrație/celelalte concentrații. Cu toate acestea, în cazul în care concentrațiile medicamentului test nu îndeplinesc criteriile respective sau dacă diferitele concentrații au profile diferite, trebuie studiate două concentrații care reprezintă diferența extremă, în condiții de administrare postprandială. În cazul în care RCP-ul medicamentului de referință recomandă numai administrarea postprandial:

- Posprandial: Este necesar un studiu cu doză unică în condiții de administrare posprandială, efectuat cu toate concentrațiile; cu toate acestea, dacă se justifică, este posibil și un studiu al extremelor (vezi subcapitolul VI.6).

- Repaus alimentar: Poate fi suficient un studiu de bioechivalență cu doză unică, efectuat cu concentrația cea mai mare/cea mai sensibilă, administrat în condiții de repaus alimentar. În situația îndeplinirii criteriilor de exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență a concentrației, prezentate în capitolul IV.1.6 al Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010, se poate acorda exceptare de la efectuarea de studii pentru cealaltă concentrație/celelalte concentrații. Cu toate acestea, în cazul în care concentrațiile medicamentului test nu îndeplinesc criteriile respective sau dacă diferitele concentrații au profile diferite, trebuie studiate două concentrații care reprezintă diferența extremă, administrate în condiții de repaus alimentar. Pentru evaluarea proporționalității compoziției, trebuie să fie luată în considerare similaritatea învelișului gastrorezistent în raport cu suprafața (nu cu greutatea nucleului) pentru a avea aceeași gastrorezistență (strat de înveliș în mg/cm² de suprafață).

B. Studii cu doze repetate

În principiu, studiile cu doze repetate nu sunt necesare, cu excepția cazului în care, din motive de siguranță, studiile cu doză unică nu se pot realiza (vezi și capitolul VI „Considerații generale”).

VI.2.2.2. Forme farmaceutice cu mai multe unități:

Art. 116. - Pentru formele farmaceutice cu mai multe unități ale unui medicament cu mai multe concentrații este suficientă efectuarea studiilor menționate în secțiunea VI.2.1, realizate numai cu concentrația cea mai mare/cea mai sensibilă, dacă compoziția este proporțională, formulările conțin granule sau pelete identice (și acestea sunt fabricate utilizând același proces de fabricație) și profile de dizolvare similare.

VI.2.3. Stază prelungită în stomac

Art. 117. – (1) Eliminarea gastrică a formelor farmaceutice cu eliberare modificată care nu se dezintegrează în stomac (de exemplu, comprimatele filmate enterice) poate fi prelungită și foarte neregulată.

(2) Consecințele acestui efect asupra învelișului enteric al formelor farmaceutice cu eliberare întârziată sunt în mare parte imprevizibile și pot determina nerealizarea profilelor de concentrație sau profile de concentrație aberante.

(3) Dacă incidența acestui comportament aberant este observată cu o frecvență comparabilă la ambele medicamente test și referință (de exemplu numărul de cazuri de manifestare la medicamentul test nu este superior numărului de cazuri de manifestare în cazul referinței), de la analiza statistică se pot exclude datele specifice unei perioade în care profilul concentrațiilor nu s-a realizat sau a fost aberant, cu condiția specificării anticipate a acestui fapt în protocolul de studiu.

(4) În cadrul unui studiu cu 2 perioade, consecința va fi eliminarea subiectului din analiză.

(5) În cazul în care procentul de subiecți excluși este de peste 20% pentru un anumit studiu, poate fi necesară discutarea validității studiului.

Art. 118. – (1) În plus, eliberarea substanței active poate fi întârziată considerabil din cauza rămânerii sale prelungite în stomac.

(2) Prin urmare, perioada de recoltare a probelor trebuie astfel proiectată încât să se poată obține concentrații măsurabile, ținând cont nu numai de perioada de înjumătățire a substanței active, precum și de posibila apariție a acestui efect.

VI.3. Forme farmaceutice cu eliberare modificată multifazică

Art. 119. - Criteriile de reglementare menționate în prezentul ghid se aplică și pentru evaluarea bioechivalenței la medicamentele cu eliberare modificată, concepute pentru realizarea eliberării secvențiale, combinând caracteristicile de eliberare imediată și cele de eliberare modificată (de exemplu, eliberarea bifazică/pulsatilă).

VI.3.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței:

Art. 120. - În cazul în care una dintre fazele de eliberare este modificată, tipul de studii necesare și numărul acestora corespund celor prezentate mai sus pentru mecanismul specific de eliberare.

Art. 121. - Cu toate acestea, pentru demonstrarea bioechivalenței la toate fazele sunt necesari parametri de farmacocinetică suplimentari (vezi secțiunea VI.8.1).

VI.4. Forme farmaceutice cu formare de depozit intramuscular/subcutanat

VI.4.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței

Art. 122. - Se cer următoarele studii:

- Studiu cu doză unică, de comparare a medicamentului test și referință;
- Studiu cu doze repetate, de comparare a medicamentului test și referință.

Art. 123. - Este necesar un studiu cu doze repetate, cu excepția cazului în care s-a efectuat un studiu cu doză unică, cu concentrația cea mai mare, prin care s-a demonstrat că:

- Valorile medii ale $ASC_{(0-\tau)}$ după prima doză acoperă mai mult de 90% din valorile medii ale $ASC_{(0-\infty)}$ atât pentru medicamentul test cât și pentru referință și, ca urmare, se preconizează un nivel redus de acumulare.

VI.4.2. Concentrația de evaluat

Art. 124. - (1) În cazul proporționalității compoziției între diferitele concentrații și a similarității profilului de dizolvare *in vitro*, este necesară evaluarea unei singure concentrații, care se selectează pe baza farmacocineticii lineare și a siguranței.

(2) Dacă există mai multe concentrații neproporționale este posibilă efectuarea unui studiu al extremelor, dar trebuie să fie luată în considerare strategia de formulare a medicamentului de referință.

Art. 125. - (1) Dacă medicamentul original este comercializat într-o singură concentrație și diferitele doze sunt obținute prin alegerea volumului total care urmează să fie injectat, pentru efectuarea studiului de bioechivalență se acceptă orice doză în cazul în care pentru referință a fost demonstrată proporționalitatea dozei.

(2) În cazul imposibilității administrării de doze terapeutice la voluntari sănătoși, din motive de siguranță se poate accepta administrarea de doze non-terapeutice.

(3) În situațiile în care, din motive de siguranță sau de etică, asupra unei forme farmaceutice cu formare de depozit intramuscular/subcutanat nu se pot efectua studii uni-doză la voluntari sănătoși, bioechivalența se poate demonstra și prin studii cu doze repetate efectuate la pacienți.

VI.5. Sisteme cu eliberare transdermică a substanței active (SET)

Art. 126. - (1) Prin definiție, SET generic eliberează o cantitate identică de substanță activă pe unitate de timp ca și SET de referință.

(2) Trebuie subliniat faptul că această definiție diferă de definiția generală a medicamentului generic, deoarece cantitatea totală de substanță activă poate fi alta, în timp ce cantitatea de substanță activă eliberată pe unitate de timp conform înscrisurii de pe etichetă la SET generic trebuie să fie aceeași cu cea a SET inovator.

Art. 127. - (1) Evaluarea echivalenței SET trebuie să vizeze proprietăți comparabile sau superioare de aderență (vezi Anexa II) și bioechivalență.

(2) Dat fiind faptul că o capacitate inferioară de aderență ar putea invalida rezultatele de farmacocinetică și pune sub semnul întrebării acceptabilitatea medicamentului, se recomandă ca asigurarea prezenței proprietăților comparabile sau superioare de aderență să se realizeze anterior efectuării studiilor de bioechivalență, la voluntari.

(3) Totodată, țesutul cutanat al populației studiate pentru evaluarea echivalenței proprietăților de aderență trebuie să fie similar celui întâlnit la populația care utilizează medicamentul, ceea ce implică posibilitatea ca, pentru efectuarea evaluării caracteristicilor de aderență și a studiilor de farmacocinetică, să fie necesare diferite studii (vezi și Anexa II)

VI.5.1. Studii care se cer, în general, pentru demonstrarea bioechivalenței

Art. 128. - Se cer următoarele studii:

- Studiu cu doză unică de comparare a medicamentului test și referință.

- Studiu cu doze repetate de comparare a medicamentului test și referință.

Art. 129. - (1) În general, bioechivalența SET se evaluează atât după administrarea unei doze unice, precum și după doze repetate.

(2) Studiul cu doze repetate este necesar, cu excepția cazului în care a fost efectuat un studiu cu doză unică, cu concentrația cea mai mare, care a demonstrat că valorile medii ale $ASC_{(0-\tau)}$ după

administrarea primei doze acoperă mai mult de 90% din valorile medii ale $ASC_{(0-\infty)}$ atât pentru medicamentul test cât și referință și, prin urmare, este de așteptat un grad scăzut de acumulare.

(3) Tipul de studiu, inclusiv locul de aplicare, trebuie să fie justificate din punct de vedere al sensibilității pentru a detecta diferențele de formă farmaceutică.

(4) Locul de aplicare trebuie standardizat și păstrat același atât pentru medicamentul test cât și pentru referință.

(5) Dacă fiind rotația plasturilor de la un loc de aplicare la altul, pentru încrucișare se folosește de obicei un alt loc din aceeași arie cutanată.

(6) Proprietățile de adeziune ale plasturelui nu trebuie modificate prin diferite procedee cum ar fi aplicarea unei bande adezive deasupra.

Art. 130. - Bioechivalența trebuie evaluată folosind aceiași parametri de farmacocinetică și proceduri statistice ca și pentru formele farmaceutice cu eliberare prelungită.

Art. 131. - Medicamentul test trebuie să demonstreze nivel comparabil sau mai mic de fototoxicitate, iritație locale, sensibilizare, precum și proprietăți similare sau superioare de aderență la nivel cutanat ca și medicamentul de referință.

Art. 132. - Cu excepția cazurilor justificate (de exemplu, prezența unei compoziții cantitative și calitative foarte asemănătoare), pentru asigurarea echivalenței în ceea ce privește siguranța este necesară efectuarea de studii comparative în conformitate cu cerințele cele mai noi disponibile pentru a investiga:

- tolerabilitatea cutanată, potențialul de iritare și sensibilizare (vezi Anexa I)
- potențialul de producere a reacțiilor fototoxice;
- caracteristicile de aderență (pentru detalii cu privire la studiile comparative de aderență, vezi Anexa II)

VI.5.2. Concentrația de evaluat

Art. 133. - În situația în care este necesară autorizarea pentru punere pe piață a mai multor concentrații, se poate realiza un studiu de bioechivalență cu concentrația cea mai mare/cea mai sensibilă, cu condiția ca:

- toate concentrațiile să aibă aceeași compoziție calitativă;
- concentrațiile să fie proporționale cu suprafața efectivă a plasturelui și concentrațiile mai mici pot fi considerate ca zone „parțiale” ale celei mai mari concentrații;
- profilurile de dizolvare/eliberare sunt similare.

Art. 134. - În cazul existenței unor limitări de siguranță/tolerabilitate la concentrația cea mai mare, se poate accepta utilizarea unui concentrații mai mici pentru formele farmaceutice cu dimensiuni proporționale.

VI.6. Analiza extremelor

Art. 135. – (1) În cazul în care bioechivalența trebuie să fie evaluată la mai mult de două concentrații, de exemplu, din cauza devierii de la compoziția proporțională și/sau pentru profiluri nesimilare de dizolvare sau pentru formele farmaceutice cu o singură unitate și care prezintă compoziție proporțională, se poate utiliza analiza extremelor cu condiția îndeplinirii celorlalte criterii de exceptare (vezi Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010).

(2) În această situație se poate accepta efectuarea a două studii de bioechivalență, dacă concentrațiile selectate reprezintă extremele, de exemplu, concentrația maximă și cea minimă sau cele două concentrații cu cele mai pronunțate diferențe de compoziție, dizolvare sau profil al concentrațiilor, astfel încât prin cele două studii să se acopere toate diferențele de compoziție sau dizolvare pentru celelalte concentrații.

Art. 136. – (1) Cu toate acestea, excipienții și mecanismul care controlează eliberarea din formele farmaceutice cu eliberare prelungită trebuie să fie aceiași pentru toate concentrațiile medicamentului de studiu.

(2) Aceeași condiție trebuie respectată și în cazul învelișului ce controlează eliberarea la formele farmaceutice cu eliberare întârziată.

VI.7. Concentrație nouă pentru un medicament deja autorizat ca formă farmaceutică dozată cu eliberare prelungită

Art. 137. – (1) Prevederile cuprinse în capitolul V se aplică și în cazul dezvoltării unei noi concentrații în intervalul de dozaj existent conform RCP-ului medicamentului de referință.

(2) Pentru o concentrație nouă cu compoziție proporțională cu concentrația autorizată/concentrațiile autorizate se poate utiliza analiza extremelor.

(3) În cazul unei concentrații noi cu compoziție neproporțională cu concentrația autorizată/concentrațiile autorizate, noua concentrație trebuie să respecte cerințele prevăzute la punctele relevante de mai sus (subcapitolul VI.1 – VI.5).

(4) În situația dezvoltării unei noi concentrații în intervalul extremelor de concentrații, concentrație nouă care îndeplinește cerințele de control al eliberării și de dimensiune, profil de concentrație, precum și cerințele de fabricație, un studiu nou ar putea să nu fie necesar deoarece aceasta situație se încadrează în categoria prezentată în subcapitolul VI.6. „Analiza extremelor”.

Art. 138. – (1) O nouă concentrație în afara intervalului terapeutic existent necesită dezvoltare clinică.

(2) În situația în care nu se preconizează ca noua concentrație și noua indicație terapeutică propusă să modifice profilul general de siguranță, anumiți parametri, de exemplu, profilul de siguranță cutanată în cazul SET, nu mai necesită re-evaluare.

VI.8. Evaluare

VI.8.1. Parametri de analizat

VI.8.1.1. Studii cu doză unică

Art. 139. - În studiile de determinare a bioechivalenței după doză unică, trebuie să fie determinate $ASC_{(0-t)}$, $ASC_{(0-\infty)}$, aria reziduală, C_{max} , t_{max} și, dacă este cazul, $ASC_{parțial}$; la medicamentele cu EM nu este acceptabil $ASC_{(0-72h)}$ trunchiat.

Art. 140. – (1) Pentru medicamentele cu eliberare modificată multifazică, parametrii suplimentari care trebuie determinați sunt $ASC_{parțial}$, C_{max} și t_{max} în toate fazele.

(2) Limita de timp pentru trunchierea $ASC_{parțial}$ trebuie să se bazeze pe profilul farmacocinetic, de exemplu pentru partea cu eliberare imediată și respectiv pentru cea cu eliberare modificată și trebuie să fie justificate și pre-specificate în protocolul de studiu.

VI.8.1.2. Studii cu doze repetate

Art. 141. – (1) În cadrul studiilor de evaluare a bioechivalenței după administrarea de doze repetate, trebuie să fie determinați: $ASC_{(0-\tau)}$, $t_{max,ss}$, $C_{max,ss}$, $C_{\tau,ss}$ și fluctuația.

(2) Spre deosebire de necesitatea caracterizării $C_{min,ss}$ pentru formele farmaceutice cu EM noi, este suficientă o comparare a $C_{\tau,ss}$, care este mai ușor de determinat; $C_{\tau,ss}$ este necesară pentru evaluarea aspectului curbei pentru cererile referitoare la medicamente generice și, în astfel de situații, înlocuiește necesitatea evaluării și a $C_{min,ss}$.

VI.8.2. Caracteristici de evaluare și criterii de acceptare

VI.8.2.1. Parametri de evaluat

Art. 142. - Bioechivalența pentru **medicamentele cu eliberare prelungită și cu risc de acumulare** trebuie să fie demonstrată prin evidențierea echivalenței pe baza evaluării statistice a următorilor parametri:

Doză unică: $ASC_{(0-t)}$, $ASC_{(0-\infty)}$, C_{max}

Doze repetate: $ASC_{(0-\tau)}$, $C_{max,ss}$, $C_{\tau,ss}$

	Studiu cu doză unică în repaus alimentar	Studiu cu doză unică postprandial	Studiu cu doze repetate
C_{max}	Da	Da	Nu
$ASC_{(0-t)}$	Da	Da	Nu
$ASC_{(0-\infty)}$	Da	Da	Nu
Valorile $ASC_{parțial}$	Nu	Nu	Nu
$C_{max,ss}$	Nu	Nu	Da
$C_{\tau,ss}$	Nu	Nu	Da
$ASC_{(0-\tau) ss}$	Nu	Nu	Da

Art. 143. - Pentru **medicamentele cu eliberare prelungită și fără risc de acumulare** (vezi subcapitolul VI.1) sau la cele destinate exclusiv utilizării o singură dată, bioechivalența trebuie să fie demonstrată pe baza evaluării statistice a următorilor parametri:

Doză unică: $ASC_{(0-t)}$, $ASC_{(0-\infty)}$, C_{max} și un grafic reprezentativ al formei curbei (de exemplu, valorile precoce și terminale ale $ASC_{parțial}$)

	Studiu cu doză unică în repaus alimentar	Studiu cu doză unică postprandial	Studiu cu doze repetate
C_{max}	Da	Da	Nu
$ASC_{(0-t)}$	Da	Da	Nu
$ASC_{(0-\infty)}$	Da	Da	Nu
valorile $ASC_{parțial}$	Da	Da	Nu
$C_{max,ss}$	Nu	Nu	Nu
$C_{\tau,ss}$	Nu	Nu	Nu
$ASC_{(0-\tau) ss}$	Nu	Nu	Nu

Art. 144. - Bioechivalența pentru **medicamentele cu eliberare întârziată** trebuie să fie demonstrată prin obținerea echivalenței pe baza evaluării statistice a următorilor parametri:

Doză unică: $ASC_{(0-t)}$, $ASC_{(0-\infty)}$, C_{max}

	Studiu cu doză unică în repaus alimentar	Studiu cu doză unică postprandial	Studiu cu doze repetate
C_{max}	Da	Da	Nu
$ASC_{(0-t)}$	Da	Da	Nu
$ASC_{(0-\infty)}$	Da	Da	Nu

Valorile $ASC_{\text{parțial}}$	Nu	Nu	Nu
$C_{\text{max,ss}}$	Nu	Nu	Nu
$C_{\tau,ss}$	Nu	Nu	Nu
$ASC_{(0-\tau)ss}$	Nu	Nu	Nu

Art. 145. - Bioechivalența pentru **medicamentele cu eliberare modificată multifazică** trebuie să fie demonstrată pe baza evaluării statistice a următorilor parametrii:

Doză unică: $ASC_{(0-t)}$, $ASC_{(0-\infty)}$, valorile $ASC_{\text{parțial}}$ și C_{max} în toate fazele.

* și, în caz de acumulare, la

Doze repetate: $ASC_{(0-\tau)}$, $C_{\text{max,ss}}$, $C_{\tau,ss}$

	Studiu cu doză unică în repaus alimentar	Studiu cu doză unică postprandial	Studiu cu doze repetate
$C_{\text{max}(x)}$	Da	Da	Nu
$C_{\text{max}(x+1)}$	Da	Da	Nu
$ASC_{(0-t)}$	Da	Da	Nu
$ASC_{(0-\infty)}$	Da	Da	Nu
Valorile $ASC_{(x)}_{\text{parțial}}$	Da	Da	Nu
Valorile $ASC_{(x+1)}_{\text{parțial}}$	Da	Da	Nu
$C_{\text{max,ss}}$	Nu	Nu	Da
$C_{\tau,ss}$	Nu	Nu	Da
$ASC_{(0-\tau)ss}$	Nu	Nu	Da

VI.8.2.2. Evaluare statistică și criterii de acceptare

Art. 146. – (1) Demonstrarea bioechivalenței luând în considerare limitele uzuale de acceptabilitate (80,00 – 125,00%) (vezi *Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010*) este valabilă și pentru medicamente generice cu FFDEM.

(2) Orice extindere a limitelor de acceptabilitate pentru C_{max} trebuie să respecte recomandările cu privire la medicamentele cu variabilitate mare, prezentate în Ghidul privind evaluarea bioechivalenței (*Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010*).

Art. 147. - Pentru extinderea limitelor de acceptabilitate pentru $C_{\text{max,ss}}$, $C_{\tau,ss}$, și $ASC_{\text{parțial}}$ se poate folosi o abordare similară.

Art. 148. - Determinarea variabilității intra-individuale în studiile multi - doză se poate baza pe două administrări consecutive ale aceluiași medicament după realizarea stării de echilibru.

Art. 149. – (1) La formele farmaceutice cu eliberare întârziată și multifazică, în special, la cele la care este important debutul mai rapid al acțiunii, se recomandă de asemenea și evaluarea diferențelor de t_{max} .

(2) Nu este necesară evaluarea statistică efectivă a t_{max} .

(3) Cu toate acestea, nu trebuie să existe nicio diferență evidentă a valorii mediane a t_{max} și a intervalului acestuia între medicamentul test și referință.

VI.9. Efectele alcoolului

Art. 150. - La formele farmaceutice generice cu administrare orală, trebuie să fie efectuate studii *in vitro* privind eliberarea în soluții alcoolice.

Art. 151. - În cazul în care, *in vitro* se observă eliberare accelerată a substanței active, la concentrații de alcool mari sau mici, într-un timp scurt, sau la concentrații mai mici de alcool, într-un timp mai îndelungat, medicamentul trebuie să fie reformulat.

Art. 152. - Dacă efectul alcoolului nu poate fi evitat și este prezent și în medicamentul de referință, solicitantul trebuie să justifice/să demonstreze lipsa semnificației clinice sau să discute posibila semnificație clinică în comparație cu medicamentul de referință.

VI.10. Alte aspecte care trebuie avute în vedere pentru studiile de bioechivalență

Art. 153. - Următoarele aspecte trebuie abordate în conformitate cu recomandările privitoare la formele farmaceutice cu eliberare imediată, menționate în *Ghidul de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010*

- Medicamentul test și referință
- Subiecți
- Desfășurarea studiului
- Evaluarea statistică a parametrilor finali principali de evaluare
- Compusul părinte sau metaboliții acestuia
- Enantiomeri
- Substanțe endogene
- Medicamente cu indice terapeutic îngust (în plus, poate fi necesară restrângerea criteriilor de acceptabilitate pentru C_T)
- Medicamente sau substanțe active cu variabilitate mare
- Linearitate

Definiții

$ASC_{(0-t)}$: Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la administrare și până la ultima concentrație măsurată la momentul t ;

$ASC_{(0-\infty)}$: Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, extrapolată la infinit;

$ASC_{(0-72h)}$: Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, de la administrare și până la 72 ore;

$ASC_{parțial}$: $ASC_{parțial}$ separat prin momente limită predefinite;

$ASC_{(x)parțial}$: ASC parțială în faza x , pentru medicamentele cu eliberare multifazică;

C_{max} : Concentrația plasmatică maximă;

arie reziduală: Aria extrapolată $[ASC_{(0-\infty)} - ASC_{(0-t)}] / ASC_{(0-\infty)}$;

t_{max} : Timpul scurs până la atingerea concentrației plasmatice maxime C_{max} ;

$t_{1/2}$: Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice;

λ_z : Constanta vitezei terminale;

$ASC_{(0-\tau),ss}$: ASC într-un interval de dozaj la starea de echilibru;

$t_{max,ss}$: Timpul până la realizarea $C_{max,ss}$;

$C_{max,ss}$: Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru;

$C_{min,ss}$: Concentrația plasmatică minimă la starea de echilibru;

C_T : Concentrația la sfârșitul intervalului de dozaj;

$C_{T,ss}$: Concentrația la sfârșitul intervalului de dozaj la starea de echilibru;

C_{av} : Concentrația medie în cadrul unui interval de dozaj ($ASC_{(0-\tau)/\tau}$);

$C_{max(x)}$: Concentrația maximă plasmatică în faza x pentru medicamentele cu eliberare multifazică;

Fluctuația: $[(C_{max} - C_{min})/C_{av}]$

t_{lag} : Decalaj de timp

PK: Farmacocinetică

Anexa I: Testul de sensibilizare și iritație pentru medicamentele cu eliberare transdermică

Scopul prezentei anexe îl constituie formularea de recomandări privitoare la modele de studiu și sisteme de punctaj care pot fi utilizate pentru testarea iritației și sensibilizării cutanate, aplicabile în cursul dezvoltării de medicamente transdermice fie ca entități chimice noi sau generice. Modelul poate fi adaptat pentru anumite situații

Starea în care se găsește țesutul cutanat poate influența absorbția substanței active din sistemul transdermic și poate afecta eficacitatea sau siguranța medicamentului. Prin urmare, trebuie evaluate starea de iritație și sensibilizare cutanată.

Pentru evaluarea completă a echivalenței unui medicament transdermic generic cu cel de referință, similaritatea acestora trebuie de asemenea să fie demonstrată și în ceea ce privește capacitatea de producere a iritației și sensibilizării cutanate, în afara cazurilor justificate, precum prezența unor compoziții cantitative și calitative foarte asemănătoare.

Concentrația selectată pentru astfel de teste se determină ținând cont de următorii factori:

- experiența anterioară la om menționată în literatura de specialitate;
- testele anterioare de sensibilizare/iritație efectuate la animale;
- problemele de siguranță determinate de substanța activă individuală aflată în evaluare.

Model general de studiu pentru cereri referitoare la un medicament generic

Modelul de studiu propus include un studiu activ controlat și placebo-controlat, cu doze repetate, cu trei faze, pe grupuri paralele.

În cazul în care aplicarea simultană a medicamentului test și a celui de referință este imposibilă, din cauza dublării cantității de principii active în condiții de administrare în afara indicațiilor terapeutice, ducând la un potențial pericol pentru viața participanților la studiu, se acceptă utilizarea unei concentrații mai mici, pentru formele farmaceutice cu dimensiuni proporționale.

În termen de 14 de zile înainte de aplicarea plasturilor, se efectuează teste de selecție (*screening*).

Testele de screening trebuie să includă istoricul medical, examen fizic complet, efectuarea unei electrocardiografe (ECG), analize de laborator (inclusiv serologice, hematologice și sumar de urină) precum și analize de depistare a medicamentului în urină.

Subiecții sunt repartizați în una dintre cele două grupe de studiu (grupul 1 și grupul 2) și evaluați pentru depistarea atât a iritației cutanate cumulative cât și a sensibilizării la contact. Plasturii transdermici test, referință și cei placebo se aplică pe zone de testare stabilite aleatoriu ale subiecților din cele două grupuri, pe spate sau în alte regiuni, conform RCP. Reacțiile cutanate trebuie evaluate de către un observator instruit, orb la tratament.

Pentru evitarea apariției de reacții excesive, trebuie stabilite criterii de întrerupere a studiului.

Fiecare subiect participă în următoarele trei faze consecutive de studiu.

Faza de inducție/iritație cumulativă

Subiecților din grupul 1 li se aplică plasturi transdermici cu medicamentul test, referință și cu placebo pe zone de tratament stabilite aleatoriu, pe o perioadă de 21 de zile consecutive.

Subiecților din grupul 2 li se aplică plasturi transdermici cu medicamentul test, referință și cu placebo pe zone de tratament stabilite aleatoriu, de trei ori pe săptămână pe o perioadă de 21 de zile (nouă aplicări în total). În grupul 2, plasturii se păstrează timp de 48 de ore (în timpul săptămânii) și 72 de ore (la sfârșit de săptămână). Plasturele nou trebuie aplicat pe același loc ca și precedentul. Dacă plasturele următor trebuie aplicat în interval de 1 oră după îndepărtarea anteriorului, perioada de administrare a celui nou poate fi redusă cu acest interval.

Faza de repaus

După faza de inducție/iritație cumulativă, fiecare subiect intră într-o fază de repaus de 2 săptămâni, în care nu se aplică niciun plastru.

Faza de provocare

După faza de repaus, plasturii se aplică pe alte locuri din zonele stabilite, menținându-se timp de 48 de ore.

În plus față de evaluările cutanate la 0,5 și 24 de ore după îndepărtarea plasturelui, subiecții care participă la faza de provocare revin pentru evaluare și în zilele 40 și 41, când se efectuează evaluări cutanate suplimentare la 48 și 72 de ore după îndepărtarea ultimului plastru.

Pentru reducerea la minimum a efectului variabilității inter-subiecți, fiecărui participant la studiu i se aplică toate cele trei tratamente simultan. În plus, pentru gestionarea situației puțin probabile a unei interacțiuni tratament-în funcție de-locul de aplicare, cele trei tratamente trebuie repartizate aleatoriu în cele trei zone de administrare, astfel încât fiecare tratament să ocupe fiecare zonă de aplicare cu frecvență aproximativ egală la toți participanții la studiu.

Grupul 1	Faza de iritație cumulativă				
	Test, Referință Placebo	Un plastru din fiecare medicament aplicat zilnic pe spatele fiecărui subiect timp de 21 de zile			
	Inducția sensibilizării la contact		Faza de repaus	Faza de provocare	
	Test, Referință Placebo	Un plastru din fiecare medicament aplicat zilnic pe spatele fiecărui subiect timp de 21 de zile	Nu se aplică niciun plastru timp de 2 săptămâni	Test, Referință Placebo	Un plastru din fiecare medicament aplicat zilnic pe spatele fiecărui subiect; îndepărtarea plasturelui după 48 de ore
Grupul 2	Inducția sensibilizării la contact		Faza de repaus	Faza de provocare	
	Test, Referință Placebo	Un plastru din fiecare medicament aplicat zilnic pe spatele fiecărui subiect de 3 ori pe săptămână timp de 21 de zile	Nu se aplică niciun plastru timp de 2 săptămâni	Test, Referință Placebo	Un plastru din fiecare medicament aplicat zilnic pe spatele fiecărui subiect; îndepărtarea plasturelui după 48 de ore

Răspunsul cutanat trebuie evaluat la toți subiecții din grupurile 1 și 2. Locurile de aplicare pentru ambele grupuri sunt evaluate pe baza iritației cutanate, la 30 de minute după îndepărtarea plasturelui (sunt determinate răspunsul cutanat și alte scoruri ale efectelor), după care se aplică plasturi noi de fiecare dată la 1 oră după îndepărtarea plasturelui, în cursul fazei de iritație cumulativă/inducție a sensibilizării la contact.

Pentru evaluarea sensibilizării la contact în timpul fazei de provocare, subiecților din grupurile 1 și 2 li se aplică simultan plasturi cu medicamentul test, referință și placebo, pe locuri neutilizate anterior, timp de 48 de ore.

Locurile de aplicare au fost evaluate la 0,5, 24, 48, și 72 de ore după îndepărtarea plasturelui.

Reacțiile cutanate pot fi examinate și clasificate cu ajutorul unor scoruri numerice, conform prezentării din tabelul 1 (răspuns cutanat) și tabelul 2 (alte efecte).

Pentru fiecare loc de aplicare se acordă un scor separat pentru răspunsul cutanat și unul pentru alte efecte. Pentru acordarea unui scor al răspunsului cutanat, este necesar ca răspunsul să fie observabil pe minimum 25% sau mai mult din suprafața plasturelui. În timpul fazei de provocare (evaluarea sensibilizării la contact), se consideră răspuns pozitiv numai scorurile de răspuns cutanat combinate ≥ 2 .

Tabelul 1	Scorul răspunsului cutanat
Scor	Definiție
0	Lipsa semnelor de iritație
1	Eritem minim, abia perceptibil
2	Eritem definit, clar vizibil; edem minim sau răspuns papular minim
3	Eritem și papule
4	Edem definit
5	Eritem, edem și papule
6	Erupție veziculară
7	Reacție puternică și care depășește limitele locului de testare

Tabelul 2	Scorul altor efecte
Scor	Definiție
0	Nu s-au observat
1	Aspect ușor lucios
2	Aspect puternic lucios
3	Aspect lucios, însoțit de exfoliere și crăpături
4	Aspect lucios, însoțit de fisuri Peliculă de exsudat seric uscat, care acoperă în totalitate/parțial locul de amplasare a plasturelui Mici eroziuni peteșiale și/sau cruste

O reacție “puternică” la plasturele test este definită printr-un scor al răspunsului cutanat de 3-7 sau orice combinație a scorului cutanat cu un scor al altor efecte egal cu 4 sau mai mare.

Grup	Fază	Evaluarea observatorului	Evaluarea efectelor medicamentelor test, referință și placebo
Grupul 1	Fază de iritație cumulativă	Scorul răspunsului cutanat Scorul altor efecte	• Scor mediu de iritație = media Scorurilor răspunsului cutanat • Iritația cumulativă totală = Suma Scorurilor răspunsului cutanat • Răspuns cutanat combinat = Scorul sumei Scorurilor răspunsului cutanat cu Scorul altor efecte • Scorul mediu al răspunsului cutanat combinat

Grupul 1 + 2	Faza de provocare (Sensibilizare la contact)	Scorul răspunsului cutanat Scorul altor efecte	- Scorul răspunsului cutanat combinat 2:2
--------------	--	---	---

În cadrul analizei principale se compară tratamentul test cu cel de referință din punctul de vedere al scorurilor medii de iritație (media numerică a răspunsului cutanat pe perioada de observație) și al scorurilor de iritație cumulativă totală (suma valorilor numerice ale scorurilor răspunsului cutanat pe perioada de observație). Pentru susținerea unui rezultat pozitiv al evaluării beneficiu/risc la un astfel de medicament este considerată suficientă evaluarea statistică predefinită bazată pe o metodă de non-inferioritate. Pentru compararea scorurilor de iritație între tratamente se utilizează un test *t*-dublu *unilateral*. Pentru fiecare parametru, mediile celor mai mici pătrate pentru fiecare tratament se calculează pe baza unui model ANOVA în care subiectul și tratamentul constituie efecte fixe. Raportul mediilor celor mai mici pătrate pentru tratamentul test față de tratamentul de referință trebuie să fie calculat împreună cu intervalul de încredere de 90%. Cele două tratamente sunt considerate echivalente dacă intervalul de încredere de 90% se încadrează complet în intervalul 0,8-1,25.

Evaluarea sensibilizării la contact constă din înscrierea în tabele a scorurilor de răspuns cutanat ≥ 2 în cursul fazei de provocare. Nicio analiză statistică nu trebuie efectuată asupra acestor date.

Anexa II: Aderența la nivel cutanat *in vivo*

1. Cereri privitoare la un medicament cu SET care conține o entitate chimică nouă sau o substanță activă cunoscută nou dezvoltată ca SET

De obicei, evaluarea *in vivo* a capacității de aderență face parte din studiile de eficacitate. După caz, fiabilitatea formei farmaceutice față de activitățile umane normale (de exemplu, rezistența la umezeală necesară pentru spălat, duș, saună, utilizarea agenților de hidratare și riscul de desprindere în timpul exercițiilor fizice și/sau somn, potențialul de transfer către parteneri sau membri de familie) trebuie să fie evaluată în mod corespunzător pe baza analizei riscului, ținând cont în același timp de condițiile de utilizare indicate pentru fiecare medicament.

Este necesară prevenirea transferului accidental al unui plastru cutanat către țesutul cutanat al unei alte persoane, iar riscurile asociate cu capacitatea deficitară de aderență trebuie reduse la minimum, prin asigurarea unor caracteristici de aderență acceptabile ale plastrului.

- Aderența trebuie să fie măsurată ca procent din suprafața ce rămâne aderentă la finalul intervalului de dozaj.

- În general, este de așteptat ca, la sfârșitul intervalului de dozaj, intervalul de încredere 90% al aderenței medii pentru medicamentul test să fie de peste 90%.

Orice abatere de la această cerință trebuie justificată, din punctul de vedere al tuturor riscurilor potențiale asociate cu atașarea incompletă a plastrului.

2. Cereri privitoare la un SET ce face referire la un SET aflat deja pe piață

Evaluarea *in vivo* a capacității de aderență poate fi inclusă ca parte integrantă în cadrul studiilor clinice de farmacocinetică la om (atât cu doză unică cât și cu doze repetate), sau poate constitui un studiu independent, efectuat la pacienți sau voluntari. În general, aceste studii trebuie să asigure prezența unor proprietăți corespunzătoare de aderență la grupul de populație căruia îi este destinat, ceea ce implică faptul că pot fi necesare studii diferite pentru aderență și farmacocinetică.

Cu excepția cazurilor justificate, în cazul plastrurilor transdermice care acoperă o gamă diversă de concentrații, studiul *in vivo* se efectuează cu plastrulii cu cele mai mari dimensiuni.

a. Recomandări de efectuare a studiilor de aderență:

Fixarea plasturelui prin alte mijloace precum acoperirea cu bandă adezivă nu este în general permisă. Cu toate acestea, în cazul în care medicamentul trebuie utilizat în conformitate cu RCP-ul, cu aplicarea ulterioară a unui strat separat care să asigure aderența adecvată, studiile de aderență trebuie efectuate în condițiile utilizării stratului separat respectiv.

Frecvența evaluării trebuie specificată și justificată; aceasta trebuie să includă momentul administrării plasturelui transdermic și momentul îndepărtării acestuia. În general, frecvența evaluării trebuie să depindă de perioada în care trebuie purtat plasturele. Caracteristicile satisfăcătoare și cele nesatisfăcătoare de aderență pot fi de asemenea susținute și de fotografii.

În cazurile în care evaluarea aderenței se efectuează în cadrul unui studiu de farmacocinetică cu doze repetate, calcularea numărului de subiecți necesari trebuie să țină cont nu numai de criteriile finale principale de evaluare a farmacocineticii, ci și de ipoteza de aderență adecvată.

Trebuie să fie prezentat un rezumat descriptiv al rezultatelor. Rezultatele trebuie să fie raportate pentru fiecare tratament, în format tabelar explicativ și grafic.

În plus față de tabelul cu valorile individuale ale procentului de aderență în funcție de timp, însoțite de analiza statistică descriptivă corespunzătoare, pentru prezentarea descriptivă a rezultatelor studiului se poate utiliza tabelul de mai jos.

Aderența	Momentul evaluării							
	..h		..h		..h		..h	
	Ref. Nr.(%)	Studiu Nr.(%)	Ref. Nr.(%)	Studiu Nr.(%)	Ref. Nr.(%)	Studiu Nr.(%)	Ref. Nr.(%)	Studiu Nr.(%)
≥ 90%								
≥ 80%								
≥ 70%								
≥ 60%								
≥ 50%								
0%<50 %								

Pe lângă diagramele individuale și ale valorilor medii ale procentului de aderență în funcție de timp, trebuie să fie prezentată și o histogramă a aderenței la nivelul celor două grupuri de tratament.

b. Criterii de evaluare:

Obiectiv principal:

- Aderența trebuie să fie măsurată ca procent din suprafața la care s-a păstrat aderența la finalul intervalului dintre doze.

- În general, este de așteptat ca, la sfârșitul intervalului dintre doze, intervalul de încredere 90% al aderenței medii pentru medicamentul test să fie de peste 90%. Prin urmare, în mod normal, aceasta trebuie să constituie comparația principală.

- În situația în care îndeplinirea acestei cerințe se consideră puțin probabilă, se poate recurge la stabilirea non-inferiorității medicamentului test față de cel de referință. Acest lucru este posibil dacă medicamentul de referință prezintă aderență scăzută (<90%). Limita inferioară a intervalului de încredere 90% pentru diferența de adezivitate (test - referință), cu folosirea ca variabilă continuă a procentului de aderență, nu trebuie să fie mai mic de -10%.

În plus, este necesară evaluarea și compararea următoarelor:

- Procentul de aderență la toate momentele de timp, pentru a evalua cum se modifică aderența în timpul studiului.

- Proporția subiecților la care se realizează peste 90% aderență la fiecare moment de evaluare.

- Proportia de subiecți la care se realizează un nivel semnificativ de desprindere (mai mult de jumătate din plasture desprins de piele sau desprinderea totală a acestuia) pentru fiecare medicament, în toate momentele.

- Numărul de plasturi complet desprinși la fiecare moment de evaluare.

- Cazurile de desprindere completă trebuie discutate, cazurile de aderență scăzută trebuie analizate, cu stabilirea cauzelor posibile și a factorilor de risc potențiali.

Evaluarea calitativă trebuie de asemenea să includă și:

- Formarea de reziduu la îndepărtarea stratului care realizează eliberarea și la îndepărtarea plasturelui transdermic.

- Fluidizarea la rece precum formarea unui inel de culoare închisă în jurul plasturelui transdermic pe perioada utilizării, dislocarea, deplasarea sau încrețirea plasturelui.

Rezultatele studiului trebuie să fie incluse în RCP.

Anexa III: Corelația *in vitro* - *in vivo*

1. Introducere

Corelația *in vitro* - *in vivo* (IV-IVC) este un model matematic care descrie relația dintre o caracteristică *in vitro* a unei forme farmaceutice (în principal, dizolvare sau eliberarea medicamentului) și un răspuns *in vivo* relevant (în principal, concentrația plasmatică sau cantitatea absorbită). Este de la sine înțeles că, prin natura acesteia, o astfel de relație poate să existe numai în situațiile în care forma farmaceutică controlează viteza de apariție a medicamentului în plasmă.

La dezvoltarea formelor farmaceutice cu eliberare modificată se recomandă insistent stabilirea corelației IV-IV:

a) pentru cuantificarea *in vivo* a eliberării și a efectului asociat cu forma farmaceutică asupra absorbției,

b) pentru stabilirea relevanței *in vivo* a testelor de dizolvare *in vitro* și a specificațiilor de dizolvare asociate.

c) pentru susținerea solicitării de exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență în fazele ulterioare de dezvoltare clinică sau în perioada post-autorizare, în cazul în care există modificări ale formei farmaceutice.

Istoric vorbind, au fost descrise diferite niveluri de corelații IV-IV, printre care sunt incluse nivelurile A, B și C (vezi Anexa 2 a Ghidului privind calitatea medicamentelor cu eliberare modificată, pentru administrare orală EMA/CHMP/QWP/492713/2012). Spre deosebire de nivelurile B și C, nivelul A de corelație IV-IV anticipează întregul profil concentrație-timp, din care cauză este recomandat insistent. În cazul utilizării corelației IV-IV pentru susținerea cererii de exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență, condiția prealabilă o constituie în general folosirea unui nivel A de corelație validat.

Utilitatea stabilirii corelației IV-IV depinde de exactitatea cu care poate anticipa concentrațiile plasmatic rezultate din orice set de date *in vitro*, ceea ce, la rândul său, depinde în mare măsură de modelul/tipul de studii *in vitro* și *in vivo* folosit pentru stabilirea și validarea corelației IV-IV.

2. Considerații referitoare la modelul/tipul de studiu

În general, se utilizează studii încrucișate, la voluntari sănătoși, cărora li se administrează două sau mai multe forme farmaceutice cu același mecanism de eliberare dar cu profiluri de dizolvare suficient de diferite și o formă farmaceutică de referință corespunzătoare (în scop de deconvoluție) (FFRD), cu eliberare rapidă a medicamentului (de exemplu, soluție orală sau formă farmaceutică cu eliberare imediată). Se pot folosi și alte modele de studiu (de exemplu, cu grupuri paralele, randomizat - randomizat parțial sau complet randomizat), modelul trebuind stabilit de la caz la caz, în funcție de natura formei farmaceutice cu eliberare modificată, de variabilitate, tolerabilitate etc. Pentru medicamentele cu eliberare modificată, studiul corelației IV-IV se

efectuează de obicei în condiții de repaus alimentar, chiar și în cazul în care se recomandă administrarea medicamentului cu alimente. Nivelurile plasmatice sau sanguine de medicament (părinte sau alt analit corespunzător, conform *Ghidului de investigare a bioechivalenței aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/07.06.2010*) sunt cuantificate în raport cu timpul.

Pentru cererile înaintate ANMDM (de exemplu, stabilirea specificațiilor și cererile de exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență) nu se acceptă extrapolarea în afara domeniului formelor farmaceutice utilizate în cursul stabilirii și validării corelației IV-IV. Astfel, alegerea formelor farmaceutice necesită analiză atentă, în care să se țină cont de diferitele aspecte ale acestora (mecanism de eliberare, modalitatea de asigurare a unui grad suficient de disimilitudine între formele farmaceutice etc.), conform detaliilor prevăzute în *Ghidul privind calitatea medicamentelor cu eliberare modificată, pentru administrare orală (EMA/CHMP/QWP/492713/2012)*. Deoarece sensibilitatea profilului concentrație plasmatică-timp specific fiecărui medicament depinde de proprietățile sale specifice de distribuție, se recomandă ca selectarea formei farmaceutice să se bazeze pe profilele concentrație plasmatică - timp anticipate (simulate cu ajutorul unei corelații sau a unei game de posibile corelații IV-IV presupuse și caracteristicile cunoscute de distribuție a medicamentului).

Deși folosirea de concentrații diferite pentru stabilirea unei corelații IV-IV sau pentru evaluarea predictibilității externe (vezi subcapitolul III.3) este acceptabilă, trebuie observat faptul că, în general, diferitele concentrații ale aceleiași forme farmaceutice nu sunt considerate că reprezintă/presupun viteze „diferite” de eliberare. Din acest motiv, de obicei, stabilirea gradului suficient de disimilitudine între profilurile de dizolvare ale diverselor forme farmaceutice se bazează pe conținut de substanță activă exprimat procentual (%) (sau efectiv).

2.1 Rolul și selectarea formei farmaceutice de referință pentru deconvoluție

Forma farmaceutică de referință pentru deconvoluție este o formă farmaceutică cu eliberare rapidă inclusă în studii de corelație IV-IV ce permite estimarea eliberării *in vivo* a unui medicament în funcție de timp pentru fiecare FFDEM (vezi subcapitolul III.2). În cazul medicamentelor cu FFDEM cu administrare orală, profilul eliberării *in vivo* în funcție de timp se obține de obicei prin deconvoluție și reflectă în mod real eliberarea medicamentului *in vivo* numai în cazul în care FFRD este soluție orală (și nu există fenomene de precipitare a soluției în stomac sau la nivelul tractului gastro-intestinal). În studiile de corelație IV-IV se pot folosi ca FFRD forme farmaceutice cu eliberare imediată, care permit de asemenea aproximarea adecvată a eliberării *in vivo* a medicamentului din formele farmaceutice cu EM, atâta timp cât viteza de dizolvare din forma cu eliberare imediată este rapidă în comparație cu absorbția (cum este în general cazul pentru medicamentele selectate ca adecvate pentru dezvoltarea de medicamente cu EM). Uneori, în scopul stabilirii corelației IV-IV se utilizează ca FFRD un medicament cu administrare intravenoasă, ceea ce permite aproximarea adecvată a eliberării *in vivo* a medicamentului, în condiții de absorbție rapidă (de exemplu, pentru medicamente cu permeabilitate mare). În cazul în care permeabilitatea prezintă un rol important (în plus față de eliberarea din forma farmaceutică) pentru viteza de absorbție a medicamentului din formele farmaceutice cu EM, soluția orală constituie alegerea optimă pentru FFRD (superioară formelor farmaceutice cu administrare intravenoasă sau cu eliberare imediată). Pentru medicamentele cu limitări de solubilitate și/sau permeabilitate, în special în cazul modificării permeabilității de-a lungul tractului gastrointestinal, pentru stabilirea corelației IV-IV poate fi utilă folosirea de modele fiziologice de farmacocinetică.

În cazul formelor farmaceutice cu formare de depozit intramuscular/subcutanat, FFRD corespunzătoare este, de exemplu, o soluție apoasă administrat pe aceeași cale (de preferat) sau o formă farmaceutică cu administrare intravenoasă. Pentru SET, o formă farmaceutică cu administrare intravenoasă constituie FFRD adecvată.

Toate studiile în care datele se utilizează ca susținere a corelației IV-IV și evaluării interne sau externe a predictibilității trebuie să includă FFRD, ceea ce prezintă avantajul măririi probabilității

de succes în stabilirea corelației IV-IV și validării, în special în ceea ce privește evaluarea externă a predictibilității. FFRD constituie unul dintre cele mai importante elemente de proiectare a unei corelații IV-IV de succes, deoarece aceasta normalizează în mod individual diferențele de distribuție a medicamentului. Totodată, acesteia îi revine un rol în fiecare metodă de analiză a datelor atât în validarea internă, cât și în cea externă (prezentate mai jos), fiind deosebit de importantă în cazul unui grad mare - moderat de variabilitate între subiecți și în care numărul mare de subiecți nu compensează. În cazul unei variabilități mici și/sau al unui număr mare de subiecți, corelația IV-IV poate fi stabilită și validată fără utilizarea FFRD (folosind, de exemplu, datele din literatură sau un model farmacocinetic stabilit anterior), recomandabilă însă fiind evaluarea prin simulare a faptului respectiv, prin încorporarea variabilității cunoscute și a tipului de studiu propus în vederea unei decizii în cunoștință de cauză. Pentru medicamentele generice cu EM, pentru normalizarea diferențelor inter-individuale de eliminare, este posibil să se folosească medicamentul de referință cu eliberare modificată, deși acest procedeu este probabil să fie mai puțin demn de încredere. Totodată, o astfel de metodă poate să fie de asemenea evaluată și prin simulare, luând în considerare variabilitatea formei farmaceutice de referință pentru deconvoluție FFRD și a formelor farmaceutice de referință cu eliberare modificată.

2.2 Timpii de prelevare a probelor

Considerentele care trebuie avute în vedere la alegerea momentelor de prelevare a probelor în cazul studiilor *in vitro* sunt prezentate în Ghidul privind calitatea medicamentelor cu eliberare modificată pentru administrare orală (EMA/CHMP/QWP/467527/2012). Timpii de prelevare în vederea testului de dizolvare *in vitro* și a probelor de sânge/plasmă *in vivo* trebuie să țină cont de faptul că analiza corelației IV-IV presupune combinarea datelor, din această cauză recomandându-se abordarea integrată la elaborarea tipului de studiu al corelației IV-IV (care include testul de dizolvare *in vitro*).

Se recomandă ca deciziile privitoare la timpii de prelevare a probelor de sânge/plasmă să se bazeze pe simulări în care se folosesc datele efective (sau modelate) de eliberare *in vitro* pentru seriile clinice fabricate pentru studiul de corelație IV-IV. În cazul în care dizolvarea *in vitro* este dependentă de pH sau depinde de viteza de rotație, de numărul de goluri per minut (dpm) sau de debit (în funcție de aparat), este util ca, la efectuarea de simulări, să se folosească intervalul de profile de dizolvare *in vitro*, care să permită proiectarea unui regim de prelevare a probelor care să acopere gama de comportamente posibile *in vivo*. Totodată, în cazul unei cunoașteri *a priori* a corelației IV-IV probabile, se recomandă integrarea acestui lucru în simularea inițială. De exemplu, pentru formele farmaceutice cu eliberare controlată, injectabile, testarea eliberării *in vitro* este adesea proiectată pentru a fi finalizată în 24-48 de ore, în timp ce, pentru eliberarea *in vivo*, se prevede continuarea cercetării timp de 1-2 luni. Astfel, se poate anticipa *a priori* un factor de scalare temporală (sau pentru a lua în considerare incertitudinea la nivelul eliberării *in vivo* anticipate, o serie de factori), care poate fi integrat în model în vederea construirii unui model care să furnizeze o imagine mult mai realistă a comportamentului *in vivo* anticipat și a unei decizii mai bune în ceea ce privește alegerea timpilor adecvați de prelevare a probelor pentru formele farmaceutice de testat.

2.3 Numărul de subiecți

Numărul de subiecți care urmează să fie incluși într-un studiu de stabilire a corelației IV-IV depinde de variabilitatea intra- și inter-individuală în ceea ce privește absorbția și distribuția substanței active a medicamentului. Deși nu se pot formula recomandări ferme, ca abordare pragmatică se poate menționa includerea într-un studiu încrucișat asupra corelației IV-IV a nu mai puțin de 12 subiecți.

3. Dezvoltarea corelației IV-IV și validarea acesteia

3.1 Considerații generale

În general, corelația IV-IV se stabilește pentru a se putea anticipa cu suficientă veridicitate parcursul complet al concentrației plasmatice realizate din formele farmaceutice cu eliberare modificată în funcție de timp, pe baza datelor de eliberare *in vitro*. În acest scop, pentru un astfel de demers, se poate folosi în principiu orice metodologie fundamentată științific. În ciuda introducerii în prezentul ghid numai a câtorva astfel de abordări, metodologia va continua să evolueze iar lista furnizată nu trebuie considerată exhaustivă. Dat fiind scopul stabilirii corelației IV-IV, de anticipare în absența unei studii *in vivo* a concentrației plasmatice rezultate dintr-o formă farmaceutică modificată, cu diferite date de eliberare *in vitro*, este obligatoriu ca o singură corelație IV-IV să fie aplicabilă tuturor formelor farmaceutice utilizate în dezvoltarea și validarea acesteia.

3.2 Metode acceptabile de analiză a datelor

Dintre categoriile generale de abordare matematică a acțiunii de elaborare a unui model de corelație IV-IV se pot menționa două metode, cu una sau cu două etape. Metoda în două etape se bazează pe deconvoluție. Metodele cu o singură etapă se referă la metode bazate pe convoluție sau pe ecuații diferențiale și utilizarea de modele farmacocinetice fiziologice (PBPK).

Metodele bazate pe deconvoluție implică două etape de analiză a datelor și pot fi utilizate ca metodă de analiză principală a corelației IV-IV sau în vederea analizei exploratorii ca sursă de informații pentru metoda/metodele cu o singură etapă. Prima etapă utilizează deconvoluția pentru estimarea evoluției în timp a absorbției *in vivo*. Se preferă metodele non-compartimentate de deconvoluție față de cele compartimentate (Wagner-Nelson sau Loo-Riegelman). Metodologia de deconvoluție este disponibilă în cadrul programelor computerizate de analiză farmacocinetică disponibile pe piață și implică de obicei potrivirea funcției răspunsului la impuls pe unitate (C_∞) (unit impulse response function) cu datele FFRD pentru fiecare subiect în parte, urmată de deconvoluția datelor individuale pentru fiecare FFDEM conform următoarei relații, pentru a obține frecvența de intrare *in vivo*, $r(t)$:

$$C(t) = r(t) * C_\delta = \int_0^t r(\tau) \delta(t - \tau) d\tau$$

unde C este concentrația plasmatică, C_δ este răspunsul la impuls pe unitate (adică profilul concentrației plasmatice rezultat din absorbția instantanee a unei doze unice de medicament) iar $*$ este operatorul de convoluție.

Cea de a doua etapă stabilește relația dintre absorbția cumulată *in vivo* și eliberarea medicamentului *in vitro*. Conform recomandărilor generale specifice modelării matematice, pentru descrierea datelor trebuie aplicată parcimonie și trebuie utilizat cel mai simplu model. În practica obișnuită, se utilizează modele de complexitate progresivă, începând cu relații liniare și măbind gradul de complexitate după necesități, în funcție de datele și considerentele de plauzibilitate biologică. Deși de dorit, între absorbția *in vivo* și eliberarea *in vitro* nu este necesară o relație liniară, probabilitatea acesteia depinzând de mulți factori fiziologici și fizico-chimici. În principiu, este acceptabilă orice relație aplicabilă tuturor formelor farmaceutice în corelație IV-IV, inclusiv cea sigmoidă, Hill, încorporarea de parametri de scalare temporală și de decalaj temporal precum și metode de justificare a absorbției incomplete (de exemplu, limită de timp pentru absorbție, în cazul formelor farmaceutice cu administrare orală), în condițiile unei justificări bazate pe înțelegerea formei farmaceutice și a factorilor de natură fizico-chimică, farmacocinetică și fiziologică de control al eliberării medicamentului *in vitro* și *in vivo*. Diferite scale de timp pentru fiecare formă farmaceutică indică absența unei corelații unice pentru formulările IV-IV.

Metodele bazate pe deconvoluție sunt deosebit de utile în analiza exploratorie a datelor în procesul de elaborare a modelului, acestea furnizând un rezultat grafic (cantitatea cumulată absorbită *in vivo* comparativ cu cantitatea cumulată eliberată *in vitro* și diagrame Levy: timpul necesar unui anumit procent din doza absorbită *in vivo* comparativ cu timpul necesar unui anumit procent din doza eliberată *in vitro*), utilizabil pentru identificarea de modele corespunzătoare pentru

corelația IV-IV și pentru formularea unor estimări de parametru inițial adecvat necesare metodelor cu o singură etapă, în vederea elaborării modelelor.

Metodele bazate pe ecuații diferențiale pe bază de convoluție și cele bazate pe modele PBPK aparțin categoriei de metode cu o singură etapă deoarece elaborarea modelului implică utilizarea directă a datelor observate, fără transformare (adică, prin deconvoluție). Metodele cu o singură etapă prezintă o serie de avantaje față de metodele bazate pe deconvoluție, deoarece modelul anticipează în mod direct tendința concentrației plasmatice în funcție de timp. În plus, procesul de elaborare a modelului se concentrează pe capacitatea de anticipare a cantităților măsurate, nu a cantităților calculate indirect precum cantitatea cumulată absorbită. Pe lângă acestea, rezultatele sunt mai ușor interpretabile în ceea ce privește efectul eliberării *in vitro* asupra parametrilor convenționali de evaluare a bioechivalenței. În plus, metoda compartimentată permite o cinetică de distribuție neliniară (de exemplu, Michaelis-Menten), în timp ce metoda bazată pe convoluție presupune o distribuție liniară. Deși ambele metode, cea bazată pe convoluție și cea bazată pe ecuații diferențiale constau amândouă dintr-o singură etapă, acestea diferă în ceea ce privește profilul relației dintre eliberarea *in vitro* și concentrația plasmatică a medicamentului. Metoda bazată pe convoluție folosește operatorul integral, prezentat mai sus pentru relația dintre concentrația formei farmaceutice cu EM, $C(t)$, în condițiile date de rată de intrare *in vivo*, $r(t)$, și răspuns la impuls pe unitate, C_δ :

$$C(t) = r(t) * C_\delta = \int_0^t r(\tau) \delta(t - \tau) d\tau$$

Metoda bazată de ecuație diferențială utilizează un model-cadru tradițional compartimentat pentru distribuția medicamentului și include o funcție de intrare.

În ambele cazuri, cuantificarea relației dintre eliberarea medicamentului *in vitro* [$r_{dis}(t)$] și absorbția medicamentului *in vivo* [$r(t)$] se realizează printr-o ecuație IV-IV. Cea mai simplă relație este cea în care dizolvarea medicamentului reflectă rata de absorbție a acestuia. În acest caz:

$$r(t) = r_{dis}(t)$$

În ecuația IV-IV se pot încorpora diverse funcții mai complexe, care explică decalajele de absorbție, diferențele de scalare temporală pentru dizolvarea *in vitro* și absorbția *in vivo* precum și modificările de permeabilitate de-a lungul tractului gastrointestinal. De exemplu, următoarea ecuație include un decalaj de timp (t_0), un factor de scalare temporală (s_1) și un factor de scalare (s_r) care permite absorbție incompletă sau utilizarea de unități diferite între dizolvarea *in vitro* și absorbția *in vivo*.

$$r(t) = s_r \cdot r_{dis}(t_0 + s_1 \cdot t)$$

Metoda bazată de ecuație diferențială utilizează un model-cadru tradițional compartimentat pentru distribuția medicamentului și include o funcție de intrare. Alternativ, se poate utiliza modelul PBPK, care, pentru descrierea adecvată a fazelor de absorbție, metabolizare, distribuție și eliminare a medicamentului testat, trebuie să fie de natură mecanicistă și să dispună de suficiente date experimentale. Ca și în cazul metodei de convoluție bazate pe ecuații diferențiale, metoda PBPK utilizează profilul de eliberare *in vitro* ca element de intrare în model, urmând să se genereze un profil plasmatic care anticipează modul de acțiune *in vivo* a formei farmaceutice.

$$r(t) = \phi_{ABS}(t) s_r r_{dis}(t_0 + s_1 t)$$

În cazul utilizării unei metode în două etape, profilul de absorbție medie trebuie derivat mai curând prin efectuarea mediei profilelor individuale de absorbție (adică, din deconvoluția individuală), decât prin deconvoluția mediei profilelor concentrație-timp. Cu excepția cazului în care datele de dizolvare *in vitro* sunt deosebit de variabile, utilizarea mediei valorilor de dizolvare are de obicei impact redus asupra rezultatului analizei datelor, fiind considerată o practică acceptabilă.

3.3 Evaluarea calificării și predictibilității modelului de corelație IV-IV

Alegerea modelului trebuie să se bazeze pe înțelegerea proprietăților fizico-chimice ale medicamentului, a caracteristicilor sale de absorbție, a caracteristicilor testului de dizolvare și a

criteriilor de evaluare a capacității de adecvare („goodness-of-fit”) (de exemplu, verificarea predictivă posterioară). Modelul trebuie să permită anticiparea cu precizie corespunzătoare a curbei concentrație plasmatică-timp așteptată pornind de la date de dizolvare *in vitro* ale unei forme farmaceutice cu eliberare modificată. Acest lucru se demonstrează printr-o comparare grafică între concentrațiile anticipate cu cele observate și calcularea erorilor de predicție pentru parametrii cuprinși incluzând cel puțin $C_{\max}$, ASC_{0-t} și $ASC_{\text{parțial}}$ (vezi secțiunea VI.8.1). Ghidul privind raportarea rezultatelor analizelor de farmacocinetică populațională (CHMP/EWP/185990/06) prezintă în detaliu cerințele generale pentru evaluarea modelului în contextul unor efecte mixte neliniare.

În cazul în care corelația IV-IV se stabilește pe baza unor modele PBPK, este necesară demonstrarea faptului că modelul anticipează datele FFRD precum și datele referitoare la formularea cu EM. Pentru susținerea performanței modelului trebuie prezentate date suficiente.

Pentru anticiparea unui profil mediu al curbei concentrație-timp *in vivo*, majoritatea analizelor de corelație IV-IV utilizează valoarea dizolvării *in vitro* calculată ca medie, fără abordarea adecvată a variației aleatorii *in vitro*, dar, mai important, a celei *in vivo*. Din acest punct de vedere, metodele cu o singură etapă prezintă avantajul adaptării la un cadru de analiză a efectelor mixte neliniare, care permite încorporarea în model a variabilității individuale, ceea ce oferă posibilitatea de optimizare a fiabilității modelului în ceea ce privește concluziile referitoare la valorile parametrilor de bioechivalență ale noilor forme farmaceutice.

În general, modelul de corelație IV-IV este acceptat ca suficient de precis în cazul în care întreaga curbă concentrație-timp apare bine anticipată la inspecție vizuală iar erorile de predicție se găsesc în limite acceptabile.

Predictibilitatea internă se evaluează folosind modelul corelației IV-IV pentru anticiparea profilului concentrație-timp pornind de la datele respective de dizolvare pentru fiecare formă farmaceutică. Parametrii incluși ($C_{\max}$ etc.) se calculează pe baza curbei concentrație-timp anticipate și se compară cu parametrii incluși corespunzători pentru datele observate. Eroarea de predicție (EP), definită ca procent $EP = [(valoarea\ observată - valoarea\ anticipată) / valoare\ observată] \times 100$, se calculează pentru fiecare parametru inclus. Valoarea absolută a erorii de predicție pentru toți parametrii incluși trebuie să fie sub 15% pentru fiecare formulare iar eroarea medie de predicție pentru toate formele farmaceutice cuprinse în corelația IV-IV trebuie să fie sub 10% pentru fiecare parametru inclus. În cazul unei anticipări inadecvate prin corelația IV-IV a unei anumite forme farmaceutice, se acceptă repetarea analizei IV-IV cu excluderea formulării aberante (outlier), rezultatul fiind restrângerea numărului de date de dizolvare incluse în corelația IV-IV. Cu toate acestea, astfel se stabilește ulterior intervalul în care se poate accepta capacitatea predictivă a corelației IV-IV, cu impact asupra potențialului de specificație și de justificare a exceptării de la efectuarea unui studiu de bioechivalență. Trebuie să rămână minimum două forme farmaceutice iar excluderea trebuie susținută prin formularea de observații asupra cauzelor posibile de abatere (de exemplu, mecanism de eliberare, proces de fabricație).

În plus față de evaluarea predictibilității interne cu ajutorul seriilor incluse într-un studiu formalizat al corelației IV-IV, se încurajează demonstrarea în continuare a aplicabilității corelației IV-IV cu serii suplimentare de dezvoltare (de exemplu, serii la scară largă utilizate în studii pivot, concentrații suplimentare, orice modificări ulterioare de formulare studiate *in vivo* etc). În mod ideal, de fiecare dată când se efectuează studii de farmacocinetică asupra unor forme farmaceutice cu profile diferite de eliberare *in vitro*, datele respective trebuie utilizate pentru furnizarea de dovezi privitoare la relevanța *in vivo* a testului de dizolvare *in vitro* sau pentru consolidarea acestora. În acest scop se poate efectua un studiu încrucișat de corelație IV-IV (cu utilizarea uneia dintre metodele cu una sau două etape descrise mai sus) sau prin efectuarea unei corelații IV-IV inițiale cu utilizarea de serii de mici dimensiuni și validări externe pe serii mari. În ambele cazuri, studiul corelației IV-IV trebuie să demonstreze că relația se verifică pentru serii reprezentative din formularea propusă spre punere pe piață.

Procedura pentru analiza predictibilității externe este cea descrisă mai sus folosind corelația IV-IV elaborată anterior. Profilele curbei concentrație-timp sunt anticipate pe baza farmacocineticii formei farmaceutice cu eliberare rapidă (FFRD) incluse în studiu în scop de validare externă și a datelor de dizolvare *in vitro* pentru seria respectivă de validare externă. Valoarea absolută a erorii de predicție pentru toți parametrii incluși trebuie să fie sub 10% pentru fiecare formulare utilizată pentru validarea externă.

3.4 Raportarea

Raportul privitor la corelația IV-IV trebuie să includă o enumerare a tuturor studiilor *in vivo* disponibile pentru forma farmaceutică cu eliberare modificată și o justificare pentru selecția datelor incluse în analiza corelației IV-IV. Listarea de date trebuie să cuprindă: datele individuale și sumarul analizei statistice a datelor de dizolvare *in vitro*, datele referitoare la profilul concentrației plasmatice în funcție de timp, parametrii farmacocinetici derivați și cantitatea cumulată absorbită (derivată din deconvoluție și în cazul utilizării pentru elaborarea modelului a unei metode cu o singură etapă) pentru toate seriile folosite pentru construirea modelului.

Reprezentările grafice trebuie să includă profilul de dizolvare *in vitro* în funcție de timp (cu evidențierea seriilor cu semnificație clinică, precum formularea propusă spre punere pe piață etc.), cantitatea cumulată absorbită în funcție de timp, viteza de absorbție în funcție de timp, suprapunerea curbelor temporale de dizolvare și absorbție (pentru evaluarea diferitelor intervale de timp, decalaje de timp între datele *in vitro* și *in vivo*) și valoarea cumulată absorbită *in vivo* (procent în raport cu FFRD) în comparație cu cantitatea eliberată (procent din doză) la același timp *in vitro* (cu suprapunere de 1: 1, linii de regresie după necesitate/caz) pentru toate formele farmaceutice incluse în analiza corelației IV-IV. În cazul unei diferențe evidente între curba temporală a eliberării *in vitro* și cea de absorbție *in vivo* (cu alte cuvinte, care se abate de la 1:1), poate fi utilă și prezentarea unei diagrame Levy (timpul necesar unei fracțiuni specifice eliberate *in vivo* în raport cu timpul necesar aceleiași fracțiuni *in vitro*).

Trebuie descrisă metoda de dizolvare și trebuie inclusă justificarea adecvabilității acesteia, având în vedere proprietățile fizico-chimice ale medicamentului.

Trebuie incluse o prezentare completă a metodologiei de elaborarea a modelului și a programului utilizat, cu precizarea bazei în care s-au luat deciziile, susținute de comentarii referitoare la forma farmaceutică și la factorii de natură fizico-chimică, farmacocinetică și fiziologică de control al eliberării medicamentului *in vitro* și *in vivo*. În cazul utilizării unei metode compartimentate de deconvoluție (de exemplu, Wagner-Nelson sau Lou-Riegelman), trebuie să fie discutată adecvabilitatea utilizării acestei abordări.

Totodată, trebuie prezentate diagrame de evaluare a capacității de adecvare, corespunzătoare metodologiei folosite pentru elaborarea modelului, precum și estimări ale parametrilor finali pentru toate datele introduse (de exemplu, dizolvarea *in vitro* și absorbția *in vivo* în cazul utilizării unui model în scop de interpolare, precum și pentru modelul corelației IV-IV în sine).

Date finale anticipate de modelul final de corelație IV-IV privind profilul concentrației plasmatice în funcție de timp, parametrii derivați și eroarea asociată de predicție trebuie să fie prezentați în formă tabelară. Trebuie furnizată și o comparație grafică între profilele concentrație-timp anticipate și cele observate.

Anexa IV: Rezumatul recomandărilor privitoare la tipul de studiu pentru cereri simplificate

- 1. Forme farmaceutice cu eliberare prelungită cu o singură unitate (RCP-ul recomandă administrare în condiții de repaus alimentar sau în condiții de repaus alimentar și administrare postprandială)**

Concentrație	Studiu cu doză unică în repaus alimentar**	Studiu cu doză unică în administrare posprandială**	Studiu cu doze repetate în repaus alimentar*
mare	Da	Da	Da
medie	Da	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență, în condiții de profile de concentrații similare	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență
mică	Da	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență, în condiții de profile de concentrații similare	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență

* Vezi criteriile de necesitate prezentate în subcapitolul VI.1

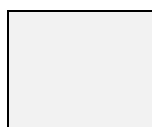
** Posibilitate de efectuare a unei analize a extremelor, cu condiția îndeplinirii criteriilor (vezi subcapitolul VI.6)

2. Forme farmaceutice cu eliberare prelungită cu o singură unitate (RCP-ul recomandă administrare postprandială)

Concentrație	Studiu cu doză unică în repaus alimentar **	Studiu cu doză unică în administrare posprandială**	Studiu cu doze repetate în repaus alimentar*
mare	Da	Da	Da
medie	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență, în condiții de profile de concentrații similare	Da	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență
mică	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență, în condiții de profile de concentrații similare	Da	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență

* Vezi criteriile de necesitate prezentate în subcapitolul VI.1

** Posibilitate de efectuare a unei analize a extremelor, cu condiția îndeplinirii criteriilor

 = Dacă sunt îndeplinite criteriile (vezi capitolul VI), pentru unele concentrații se pot permite excepții sau utilizarea unei analize a extremelor (vezi subcapitolul VI.6)

3. Forme farmaceutice cu eliberare prelungită cu unități multiple (RCP-ul recomandă administrare în condiții de repaus alimentar sau în condiții de repaus alimentar și administrare postprandială)

Concentrație	Studiu cu doză unică în repaus alimentar	Studiu cu doză unică în administrare postprandială	Studiu cu doze repetate în repaus alimentar*
mare	Da	Da	Da
medie	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență
mică	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență

* Vezi criteriile de necesitate prezentate în subcapitolul VI.1

4. Forme farmaceutice cu eliberare prelungită cu doze multiple (RCP-ul recomandă administrare postprandială)

Concentrație	Studiu cu doză unică în repaus alimentar	Studiu cu doză unică în administrare postprandială	Studiu cu doze repetate în repaus alimentar*
mare	Da	Da	Da
medie	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență
mică	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență

* Vezi criteriile de necesitate prezentate în subcapitolul VI.1



= Dacă se îndeplinesc criteriile (vezi capitolul VI), pentru unele concentrații se pot permite exceptări sau utilizarea unei analize a extremelor

5. Forme farmaceutice cu eliberare întârziată cu o singură unitate (RCP-ul recomandă administrare în condiții de repaus alimentar sau în repaus alimentar și în administrare postprandială)

Concentrație	Studiu cu doză unică în repaus alimentar**	Studiu cu doză unică în administrare postprandială**
mare	Da	Da
medie	Da	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență, în condiții de profile de concentrații similare
mică	Da	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență, în condiții de profile de concentrații similare

**Posibilitate de efectuare a unei analize a extremelor, cu condiția îndeplinirii criteriilor (vezi subcapitolul VI.6)

6. Forme farmaceutice cu eliberare întârziată cu o singură unitate (RCP-ul recomandă administrare postprandială)

Concentrație	Studiu cu doză unică în repaus alimentar **	Studiu cu doză unică în administrare postprandială**
mare	Da	Da
medie	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență, în condiții de profile de concentrații similare	Da
mică	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență, în condiții de profile de concentrații similare	Da

** Posibilitate de efectuare a unei analize a extremelor, cu condiția îndeplinirii criteriilor (vezi subcapitolul VI.6)



= Dacă se îndeplinesc criteriile (vezi capitolul VI), pentru unele concentrații se pot permite exceptări sau utilizarea unei analize a extremelor

7. Forme farmaceutice cu eliberare întârziată cu unități multiple (RCP-ul recomandă administrare în condiții de repaus alimentar sau în repaus alimentar și administrare postprandială)

Concentrație	Studiu cu doză unică în repaus alimentar	Studiu cu doză unică în administrare postprandială
mare	Da	Da
medie	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență
mică	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență

8. Forme farmaceutice cu eliberare întârziată cu unități multiple (RCP-ul recomandă administrare postprandială)

Concentrație	Studiu cu doză unică în repaus alimentar	Studiu cu doză unică în administrare postprandială
mare	Da	Da
medie	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență
mică	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență	Exceptare de la efectuarea unui studiu de bioechivalență



= Dacă se îndeplinesc criteriile (vezi capitolul VI), pentru unele concentrații se pot permite exceptări sau utilizarea unei analize a extremelor

HOTĂRÂREA
Nr. 30/30.09.2015

referitoare la adoptarea Ghidului de bună practică de farmacovigilență,
Modulul V, Rev.1 – Sistemul de management al riscului

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 30.09.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic - Se adoptă Ghidul de bună practică de farmacovigilență, Modulul V, Rev 1 – Sistemul de management al riscului, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,

Prof. Dr. Leonida Gherasim

**GHID DE BUNĂ PRACTICĂ DE FARMACOVIGILENȚĂ
(GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICE - GVP)**

MODULUL V, Rev1 – SISTEMUL DE MANAGEMENT AL RISCULUI

Data intrării în vigoare a Modulului V, Rev1: 28 aprilie 2014

Prezentul ghid reprezintă o traducere adaptată a Ghidului EMA/838713/2011 Rev 1, referitor la buna practică de farmacovigilență (GVP), Modulul V – Sistemul de Management al Riscului

Cuprins

V.A. Introducere.....	4
V.B. Structuri și procese.....	5
V.B.1. Terminologie.....	5
V.B.2. Principii de management al riscului.....	7
V.B.3. Responsabilități organizaționale privind managementul riscului.....	8
V.B.3.1. Deținătorii și solicitanții de autorizație de punere pe piață.....	8
V.B.3.2. Autoritățile competente.....	9
V.B.4. Obiectivele planului de management al riscului (PMR).....	9
V.B.5. Structura planului de management al riscului.....	10
V.B.6. Descrierea detaliată a părților componente ale planului de management al riscului.....	12
V.B.7. PMR, Partea I: „Prezentarea generală a medicamentului/medicamentelor”.....	13
V.B.8. PMR, Partea a II-a: „Specificația de siguranță”.....	14
V.B.8.1. PMR, Modulul SI: „Epidemiologia indicațiilor terapeutice și grupurile țintă de populație”.....	14
V.B.8.2. PMR, Modulul SII: „Partea non-clinică a specificației de siguranță”.....	15
V.B.8.3. PMR, Modulul SIII: „Expunerea în studiile clinice”.....	15
V.B.8.4. PMR, Modulul SIV: Capitolul „Grupuri de populație care nu au făcut obiectul unor studii clinice”.....	16
V.B.8.5. PMR, Modulul SV: „Experiența din perioada post-autorizare”.....	18
V.B.8.5.1. Modulul SV, Capitolul „Acțiuni întreprinse de către autoritățile de reglementare și/sau deținătorii de autorizații de punere pe piață din considerente de siguranță”.....	18
V.B.8.5.2. PMR, Modulul SV, Capitolul „Expunerea în afara studiilor clinice în perioada post-autorizare”.....	19
V.B.8.5.3. PMR, Modulul SV, Capitolul „Utilizarea în perioada post-autorizare la grupuri de populație care nu au făcut obiectul unor studii clinice”.....	19
V.B.8.5.4. PMR, Modulul SV, Capitolul „Utilizarea în afara indicațiilor autorizate în perioada post-autorizare”.....	20
V.B.8.5.5. PMR, Modulul SV, Capitolul „Expunerea în studii epidemiologice”.....	20
V.B.8.6. PMR, Modulul SVI: „Cerințe suplimentare UE referitoare la specificația de siguranță”.....	20

V.B.8.6.1. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul nociv de supradozaj”.....	21
V.B.8.6.2. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul de transmitere a agenților infecțioși”.....	21
V.B.8.6.3. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul de utilizare greșită în scopuri ilegale”.....	21
V.B.8.6.4. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul de eroare de medicație”.....	21
V.B.8.6.5. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul de utilizare în afara indicațiilor autorizate”.....	23
V.B.8.6.6. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Aspecte specifice ale utilizării la populația pediatrică”.....	23
V.B.8.7. Modulul SVII al PMR: „Riscuri identificate și riscuri potențiale”.....	24
V.B.8.7.1. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Probleme de siguranță nou identificate”.....	24
V.B.8.7.2. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Rapoarte de studii recente cu implicații asupra problemelor de siguranță”.....	24
V.B.8.7.3. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Detalii referitoare la riscurile importante identificate și riscurile potențiale rezultate din etapa de dezvoltare clinică și din experiența post-autorizare”.....	24
V.B.8.7.4. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Interacțiuni identificate și potențiale, inclusiv interacțiuni aliment-medicament și între medicamente”.....	26
V.B.8.7.5. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Efecte farmacologice de clasă”.....	26
V.B.8.8. Modulul SVII al PMR: Capitolul „Riscuri identificate și riscuri potențiale - versiunea referitoare la medicamente pentru terapie avansată (MTA)”.....	26
V.B.8.8.1. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Probleme de siguranță nou identificate - versiunea referitoare la MTA”.....	27
V.B.8.8.2. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Rapoarte de studii recente cu implicații asupra problemelor de siguranță (MTA)”.....	27
V.B.8.8.3. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Detalii referitoare la riscurile importante identificate și riscurile potențiale - versiunea referitoare la MTA”.....	27
V.B.8.9. Modulul SVIII al PMR: „Rezumatul problemelor de siguranță”.....	29
V.B.9. PMR, Partea a III-a: „Planul de farmacovigilență”.....	29
V.B.9.1. PMR, Partea a III-a, Capitolul „Activități de rutină de farmacovigilență”.....	30
V.B.9.2. PMR, Partea a III-a, Capitolul „Activități suplimentare de farmacovigilență”.....	31
V.B.9.2.1. Situații speciale în cadrul studiilor de siguranță efectuate în perioada post-autorizare.....	33
V.B.9.3. PMR, Partea a III-a, Capitolul „Planuri de acțiune referitoare la probleme de siguranță care impun cerințe suplimentare de farmacovigilență”.....	34
V.B.9.4. PMR, Partea a III-a, Capitolul „Tabel rezumativ al activităților de farmacovigilență suplimentare”.....	34
V.B.10. PMR, Partea a IV-a: „Planuri de studii de eficacitate efectuate în perioada post-autorizare”.....	36
V.B.10.1. PMR, Partea a IV-a, Capitolul „Rezumatul datelor de eficacitate existente”.....	37
V.B.10.2 Tabele de studii de eficacitate desfășurate în perioada post-autorizare.....	38
V.B.11. PMR, Partea a V-a: „Măsuri de reducere la minimum a riscului”.....	38
V.B.11.1. PMR, Partea a V-a, Capitolul „Activități de rutină pentru reducerea la minimum a riscului”.....	39

V.B.11.2. PMR, Partea a V-a, Capitolul „Activități suplimentare pentru reducerea la minimum a riscului”	41
V.B.11.3. Formatul planului de reducere la minimum a riscului	42
V.B.11.4. PMR, Partea a V-a, Capitolul „Evaluarea eficienței activităților de reducere la minimum a riscului”	43
V.B.11.5. PMR, Partea a V-a, Capitolul „Rezumatul măsurilor de reducere la minimum a riscului”	44
V.B.12. PMR, Partea a VI-a: „Rezumatul activităților cuprinse în Planul de management al riscului prezentat pe medicamente”	44
V.B.12.1. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Formatul și conținutul rezumatului PMR”	44
V.B.12.2. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Prezentare generală a epidemiologiei bolii”	45
V.B.12.3. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Rezumatul beneficiilor tratamentului”	45
V.B.12.4. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Aspecte rămase necunoscute în ceea ce privește beneficiile terapeutice”	45
V.B.12.5. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Rezumatul problemelor de siguranță”	45
V.B.12.6. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Rezumatul activităților de reducere la minimum a riscului prezentat pe probleme de siguranță”	46
V.B.12.7. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Plan de dezvoltare post-autorizare”	47
V.B.12.8. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Rezumatul istoricului de modificare a Planului de management al riscului”	47
V.B.13. PMR, Partea a VII-a: „Anexe la Planul de management al riscului”	47
V.B.14. Relația dintre Planul de management al riscului (PMR) și Raportul periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS)	48
V.B.14.1. Module comune în PMR și RPAS	49
V.B.15. Principiile de evaluare a Planului de management al riscului	50
V.B.16. Sisteme de calitate și gestionarea înregistrărilor	51
V.C. Funcționarea rețelei UE	52
V.C.1. Baza legală pentru implementarea acțiunii de management al riscului în cadrul UE	52
V.C.2. Managementul riscului în UE	52
V.C.3. Situații care impun depunerea PMR	53
V.C.3.1. Cerințe pentru situații specifice	53
V.C.4. Depunerea planului de management al riscului	55
V.C.5. Versiuni actualizate ale planului de management al riscului	56
V.C.5.1. Versiuni actualizate ale planului de management al riscului depus în cursul desfășurării unei proceduri	57
V.C.6. Procedura de evaluare a PMR în cadrul UE	57
V.C.7. Punerea în aplicare a unor activități suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru medicamente autorizate prin procedură centralizată	58
V.C.8. Transparență	58

V.A. Introducere

Este recunoscut faptul că, la momentul autorizării, informațiile referitoare la siguranța unui medicament sunt relativ limitate, din cauza mai multor factori, precum numărul relativ redus de subiecți cuprinși în studiile clinice comparativ cu grupul țintă de populație, segmentele restrânse de populație în funcție de vârstă, sex și apartenență etnică, nivelul redus de co-morbidități, medicația concomitentă limitată, condițiile de utilizare restrânse, durata de expunere și urmărirea relativ scurte, precum și dificultățile statistice asociate interpretării rezultatelor multiple.

Un medicament se autorizează pe baza faptului că, pentru indicațiile terapeutice respective, la momentul autorizării, raportul beneficiu-risc este considerat pozitiv pentru grupul țintă de populație. Medicamentul tipic prezintă multiple riscuri asociate, riscurile individuale variind din punctul de vedere al gravității, al efectului asupra fiecărui pacient și al impactului asupra sănătății publice. Cu toate acestea, la momentul autorizării inițiale, nu sunt identificate toate riscurile reale sau potențiale, multe dintre riscurile asociate utilizării medicamentului urmând a fi identificate și caracterizate abia în etapa post-autorizare. Planificarea activităților de farmacovigilență necesară pentru a caracteriza profilul de siguranță al unui medicament va fi optimizată în situația în care aceasta este fundamentată îndeaproape pe probleme specifice identificate în datele din perioada pre și post-autorizare și pe considerente farmacologice.

Cu toate acestea, identificarea și caracterizarea riscului are drept scop reducerea la minimum sau diminuarea riscului ori de câte ori este posibil. De aceea, managementul riscului constă în 3 etape interconectate și reiterative:

1. Descrierea profilului de siguranță a medicamentului, cu referire la datele cunoscute și la cele necunoscute.

2. Planificarea activităților de farmacovigilență în vederea caracterizării riscurilor și al identificării de noi riscuri, precum și pentru îmbunătățirea cunoștințelor referitoare la profilul de siguranță al medicamentului.

3. Planificarea și implementarea activităților de reducere la minimum a riscului și evaluarea eficacității acestor măsuri.

Ghidul de față înlocuiește capitolul din Volumul 9A referitor la sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman, care se baza numai pe gestionarea riscurilor. Cu toate acestea, maximizarea raportului beneficiu-risc sau evaluarea efectivă a acestuia necesită înțelegerea riscurilor în contextul beneficiilor. Evaluarea raportului beneficiu-risc la momentul autorizării se bazează pe ipoteza că beneficiile și riscurile respective se aplică întregului grup țintă de populație. Cu toate acestea, pot exista subgrupe de pacienți pentru care riscul este mai mare decât pentru grupul țintă de populație în ansamblul acestuia sau pentru care beneficiul este inferior. În plus, eficacitatea demonstrată în studiile clinice poate să nu reflecte nivelul real de eficacitate a medicamentului în practica obișnuită și astfel raportul beneficiu-risc al unui medicament de la momentul autorizării se va schimba în perioada post-autorizare.

Regulamentul (CE) Nr. 726/2004 cu modificările și completările ulterioare și Directiva 2001/83/CE transpusă în Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată³², includ prevederi prin care atât studiile de siguranță efectuate în perioada post-autorizare, cât și studiile de eficacitate post-autorizare reprezintă o condiție de acordare a autorizației de punere pe piață, în anumite circumstanțe [Regulamentul (CE) Nr. 726/2004, art. 9(4), 10a(1) și Legea 95/2006, republicată art. 731, 733 alin (1)], și ca studiile respective să fie incluse în Planul de management al riscului (PMR) (Legea 95/2006, republicată Art. 735).

Gestionarea riscului este o activitate globală. Cu toate acestea, din cauza diferențelor de indicații terapeutice și sisteme de sănătate, grupul țintă de populație poate fi diferit la nivel mondial, iar activitățile de reducere la minimum a riscului vor trebui adaptate sistemului în vigoare într-o anumită țară sau regiune de pe glob. În plus, pot exista diferențe ale prevalenței și

³² Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVIII – Medicamentul, republicată în Monitorul Oficial, Partea I nr. 652 din 28 august 2015, numită în cele ce urmează „Legea 95/2006, republicată”

gravității bolilor, de exemplu, ceea ce înseamnă ca și beneficiile unui medicament pot varia între regiuni. De aceea, un medicament poate avea versiuni diferite de PMR pentru fiecare regiune, deși vor exista elemente centrale comune tuturor. De exemplu, multe dintre specificațiile de siguranță vor fi aceleași, indiferent de locul utilizării medicamentului, dar epidemiologia bolii poate varia între Africa și Europa, și pot exista probleme de siguranță în plus sau în minus, în funcție de grupul țintă de populație și indicații.

Noua structură modulară a planului de management al riscului a intrat în vigoare în luna iulie 2012, acesta urmând să faciliteze înaintarea către diferite autorități de reglementare în domeniul medicamentului. Recomandări referitoare la modele de format și depunerea PMR sunt actualizate permanent pe site-ul Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines EMA - EMA)³³ (vezi Anexa II, Legături asociate).

Managementul riscului se aplică medicamentelor în orice moment al ciclului de viață al acestora. Cu toate acestea, modulul de față se concentrează asupra managementului riscului peri- și post-autorizare și este aplicabil tuturor medicamentelor, indiferent de procedura de autorizare în UE (centralizată, descentralizată, prin recunoaștere mutuală sau națională).

Riscurile la care se face referire în acest ghid sunt cele legate de siguranța clinică și non-clinică. În plus, problemele de calitate pot fi relevante dacă au impact asupra siguranței și/sau eficacității medicamentului. Trebuie discutate și situațiile în care îndepărtarea medicamentului poate presupune un risc anume din cauza reziduurilor de substanță activă (de exemplu, plasturi).

Deși în acest modul sunt cuprinse principii și detalii despre măsurile de rutină de reducere la minimum a riscului, informații suplimentare se pot găsi în Modulul XVI, în special cele despre instrumentele suplimentare de reducere la minimum a riscului și măsurarea eficacității managementului riscului.

V.B. Structuri și procese

V.B.1. Terminologie

Risc identificat

Eveniment nedorit pentru care există dovada adecvată a unei asocieri cu medicamentul implicat. Exemple:

- reacțiile adverse demonstrate corespunzător în studii non-clinice și confirmate de date clinice;
- reacțiile adverse observate în studii clinice sau epidemiologice bine concepute, la care mărimea diferenței între valorile unui anumit parametru de interes față de grupul comparator sugerează existența unei legături cauzale;
- reacțiile adverse sugerate de o serie de rapoarte spontane bine susținute cu documente, pentru care legătura de cauzalitate este solid susținută de relația temporală și plauzibilitatea biologică, precum reacțiile anafilactice sau reacțiile la locul de administrare a medicamentului.

Într-un studiu clinic, comparatorul poate fi placebo, o substanță activă sau absența expunerii.

Risc potențial

Eveniment nedorit pentru care există o oarecare suspiciune a unei asocieri cu medicamentul în cauză, asociere neconfirmată însă.

Exemple:

- Constatări toxicologice non-clinice neobservate sau nesoluționate în studiile clinice;
- Evenimente adverse observate în studii clinice sau epidemiologice la care mărimea diferenței între valorile unui anumit parametru de interes față de grupul

³³ www.ema.europa.eu

comparator (placebo sau substanță activă ori grup ne-expus) conduce la suspectarea existenței unei legături cauzale, fără a fi însă suficient de mare pentru a sugera existența acesteia;

- Semnal care decurge din sistemul de raportare spontană a reacțiilor adverse;
- Eveniment cu asociere cunoscută cu alte substanțe active din aceeași clasă terapeutică sau a cărui apariție poate fi anticipată pe baza proprietăților medicamentului.

Informație absentă

Lacune la nivelul cunoștințelor referitoare la probleme specifice de siguranță sau la grupuri de populație care utilizează medicamentul, care pot fi semnificative din punct de vedere clinic.

Printre exemplele de informație absentă se pot enumera grupurile nestudiate de populație (de exemplu femeile gravide sau pacienții cu insuficiență renală severă) sau situațiile în care este foarte probabilă utilizarea în afara indicațiilor autorizate (*off-label*).

Risc identificat important și risc potențial important

Un risc identificat sau potențial care ar putea avea un impact asupra raportului beneficiu-risc al medicamentului sau asupra sănătății publice.

Natura unui risc important depinde de mai mulți factori, printre care impactul asupra individului, gravitatea riscului și impactul asupra sănătății publice. De obicei, se consideră importante toate riscurile cu probabilitate de includere la punctele referitoare la contraindicații sau atenționări și precauții din Informațiile despre medicament.

Sistem de management al riscului

Set de activități de farmacovigilență și intervenții menite să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să reducă la minimum riscurile asociate cu un medicament, inclusiv evaluarea eficienței acestor activități și intervenții [Legea 95/2006, republicată art. 699 alin. (31) lit. a)].

Plan de management al riscului

Descriere detaliată a sistemului de management al riscului [Legea 95/2006, republicată art. 699 alin. (31) lit. b)].

Activitate de reducere la minimum a riscului; (sinonim: Măsură de reducere la minimum a riscului)

Intervenție în scopul prevenirii sau reducerii probabilității de apariție a unei reacții adverse asociate cu expunerea la un medicament sau în vederea reducerii gravității acesteia în caz de apariție.

Problemă de siguranță

Risc important identificat, risc important potențial ori informație absentă.

Grup țintă de populație (tratament)

Pacienții care ar putea fi tratați cu respectivul medicament, conform indicației/indicațiilor și contraindicațiilor din versiunea autorizată a Informațiilor despre medicament.

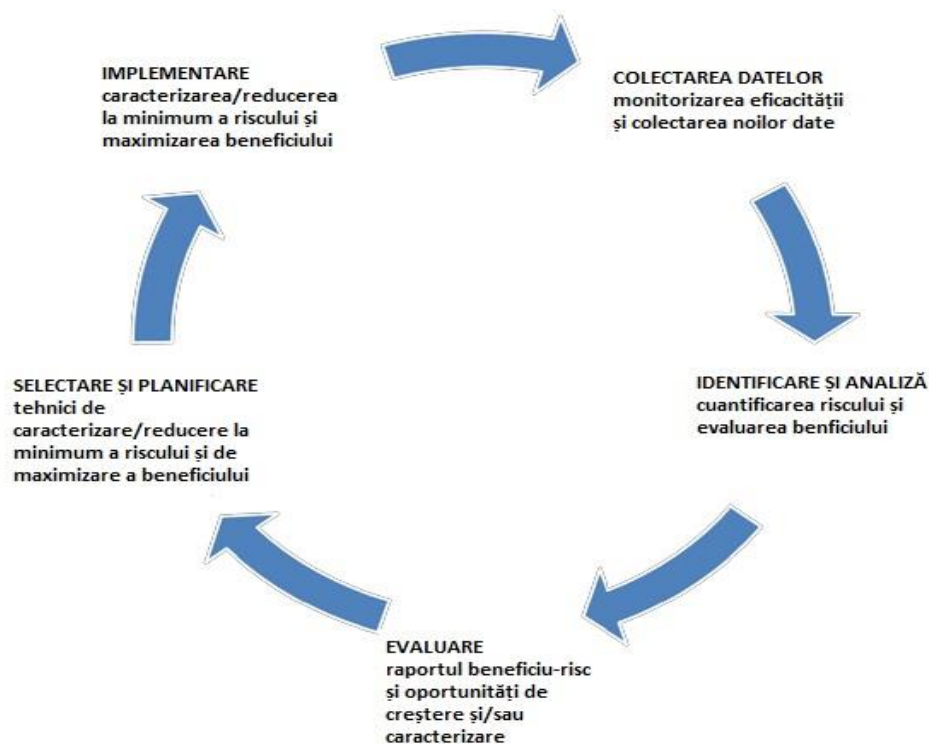
V.B.2. Principii de management al riscului

Scopul principal al managementului riscului este acela de a asigura faptul că beneficiile unui anume medicament (sau a unui grup de medicamente) depășesc riscurile cu o marjă cât mai mare pentru fiecare pacient și pentru grupul țintă de populație în întregul său. Acest lucru se poate realiza fie prin creșterea beneficiilor, fie prin reducerea riscurilor. Deși scopul principal și nucleul PMR rămân managementul riscului, în cadrul PMR evaluarea necesității efectuării de studii de eficacitate (inclusiv acelea legate de partea Specificației de siguranță asupra informației absente)

și integrarea acestora, acolo unde este cazul, poate permite ca resursele să fie utilizate mai eficient și riscurile să fie puse în context. Prin urmare, PMR include planificarea unor asemenea studii și nu aduce atingere ghidurilor de eficacitate specifice prevăzute în Articolul 854 din Legea 95/2006, republicată.

Principiile de management al riscului sunt aceleași, indiferent de partea interesată sau teritoriu (vezi mai jos).

Figura V.1. Ciclul managementului riscului



Cu toate acestea, acțiunile și responsabilitățile din cadrul fiecărei etape a ciclului variază în funcție de situația părții interesate (dacă este solicitant/deținător al autorizației de punere pe piață, autoritate competentă, profesionist din domeniul sănătății, pacient). În managementul raportului beneficiu-risc pot fi implicați și alți parteneri/organizații, precum: organizațiile de pacienți, societățile științifice, economiștii din domeniul sănătății, autoritățile de sănătate publică, organizațiile responsabile de siguranță națională, consultanții de mediu, profesioniștii de medicina muncii și distribuitorii de produse farmaceutice, dar rolul acestora este în general mai redus și complementar celui care revine părților majore implicate.

Pentru solicitanți/deținători ai autorizației de punere pe piață și autorități competente din cadrul UE, exista mențiuni legislative speciale de management al riscului. În UE, în conformitate cu legislația, principalul document și proces pentru managementul riscului aderă la principiile Ghidului de planificare a activităților de farmacovigilență E2E din cadrul Conferinței Internaționale de Armonizare (International Conference for Harmonisation - ICH). În afara UE, unele țări fie pot avea legislație locală care a consacrat managementul riscului în general sau a adoptat recomandările specifice ICH E2E, fie au elaborat recomandări proprii. Pentru profesioniștii din domeniul sănătății, informațiile despre medicament, ghidurile clinice și alte materiale elaborate de deținătorii de autorizații de punere pe piață, autoritățile competente sau autoritățile de sănătate publică direcționează prescrierea, eliberarea, tratamentul și managementul beneficiilor și riscurilor. Pentru pacienți, majoritatea medicamentelor sunt prescrise de către medici și eliberate de farmaciști, astfel încât managementul riscurilor și beneficiilor implică în

principală complianța la schema de tratament și recomandări, cu conștientizarea riscurilor importante și a măsurilor de întreprins, raportarea oricăror efecte adverse către medicul sau farmacistul acestora și autoritățile competente naționale.

Cu toate acestea, în unele țări, pacienții pot cumpăra medicamente direct, fără o recomandare medicală, astfel încât aceștia trebuie să înțeleagă beneficiile și riscurile posibile ale medicamentului, precum și măsurile necesare pentru a se conforma utilizării medicamentului în condiții de siguranță și eficacitate.

Oricare ar fi situația, pacienții care înțeleg mai bine beneficiile și riscurile unui medicament, sunt mai bine pregătiți să decidă dacă vor urma sau nu tratamentul și să se conformeze activităților recomandate de reducere la minimum a riscurilor.

V.B.3. Responsabilități organizaționale privind managementul riscului

Principalele organizații implicate direct în planificarea managementului riscului sunt solicitanții/ deținătorii autorizației de punere pe piață și autoritățile competente de reglementare. În cadrul UE, responsabilitatea pentru autorizarea și supravegherea medicamentelor este împărțită între autoritățile competente din statele membre, Comisia Europeană și Agenția Europeană a Medicamentului, balanța responsabilității înclinându-se în funcție de tipul procedurii de autorizare.

V.B.3.1. Deținătorii și solicitanții de autorizație de punere pe piață

În legătură cu managementul riscului pentru medicamentele sale, solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață este responsabil de:

- asigurarea monitorizării constante a riscurilor medicamentelor în conformitate cu legislația specifică și raportarea rezultatelor acestora către autoritățile competente, conform cerințelor;
- întreprinderea tuturor acțiunilor adecvate pentru reducerea la minimum a riscurilor și creșterea la maximum a beneficiilor, inclusiv asigurarea cu privire la acuratețea tuturor informațiilor emise de companie pentru medicamentul său, precum și actualizarea activă și comunicarea promptă a oricărei noi informații disponibile.

În alte module ale Ghidului de bună practică de farmacovigilență, se prezintă aspecte specifice ale celor de mai sus, astfel încât modulul de față se rezumă la planul de management al riscului și conținutul acestuia.

Ghidul ICH-E2E definește două părți de bază ale PMR: specificația de siguranță și planul de farmacovigilență, fără să se refere și la reducerea la minimum a riscului. Cu toate acestea, la momentul elaborării ghidului ICH-E2E, se știa faptul că reducerea la minimum a riscului face parte integrantă din acțiunea de planificare a managementului riscului. În capitolele V.B.5 - V.B.7, se prezintă detalii despre modalitatea de integrare a specificației de siguranță și a planului de farmacovigilență în PMR, precum și despre structură și format.

Elaborarea PMR necesită aportul diferitelor specialități și departamente din cadrul sau din afara unei organizații. Specificația de siguranță poate necesita implicarea toxicologilor, farmacologilor clinicieni, cercetătorilor medicali, farmacoepidemiologilor, precum și a experților în farmacovigilență. Generarea informațiilor necesare pentru elaborarea planului de farmacovigilență poate necesita intervenția oricăruia dintre experții respectivi, în funcție de problema de siguranță identificată în specificația de siguranță și de tipul de activități preconizate pentru remedierea acesteia. Planificarea activităților de reducere la minimum a riscului ar trebui să implice persoane cu calificare în comunicare, și după caz, pacienți și/sau profesioniști din domeniul sănătății. Întrucât un plan de management al riscului este în primul rând un document de farmacovigilență, în mod ideal, elaborarea acestuia trebuie condusă de personal instruit adecvat din cadrul departamentelor de farmacovigilență sau de reglementare, în funcție de structura companiei. Indiferent de cei care pregătesc PMR, responsabilitatea conținutului și acurateței PMR rămâne în sarcina deținătorului autorizației de punere pe piață care trebuie să asigure supravegherea de către o persoană din cadrul companiei cu pregătire științifică adecvată.

Mai multe recomandări asupra activităților de reducere la minimum a riscului sunt prezentate în Modulul XVI.

V.B.3.2. Autoritățile competente

Responsabilitățile generale ale autorităților competente sunt discutate în Modulul I. În legătură cu managementul riscului, principalele responsabilități ale autorităților competente sunt:

- Monitorizarea constantă a beneficiilor și riscurilor medicamentelor, inclusiv evaluarea rapoartelor depuse de către companiile farmaceutice, profesioniștii din domeniul sănătății, pacienți și, după caz, alte surse de informație;
- Întreprinderea acțiunilor de reglementare adecvate pentru reducerea la minimum a riscurilor unui medicament și creșterea la maximum a beneficiilor, inclusiv asigurarea acurateții și integralității informațiilor emise de companie în legătură cu medicamentele sale.
- Asigurarea implementării activităților de reducere la minimum a riscului la nivel național;
- Comunicarea eficace cu părțile interesate atunci când apar noi informații. Aceasta include furnizarea informației într-o formă adecvată pentru pacienți, medici, grupuri de pacienți și societăți științifice;
- Asigurarea întreprinderii, după caz, a măsurilor de reducere la minimum a riscului de către deținătorii autorizațiilor de punere pe piață a medicamentelor generice și/sau biologice similare conform celor pentru produsul de referință.
- Furnizarea de informații către alte autorități de reglementare, cum sunt notificările privind orice activități de siguranță legate de un anumit medicament, inclusiv modificările din Informațiile despre produs ale medicamentului inovativ și/sau de referință.

Multe dintre responsabilitățile și activitățile asociate, sunt prezentate în altă secțiune a Ghidului de bună practică de farmacovigilență, precum și în alte ghiduri științifice. Una dintre principalele sarcini ale autorităților de reglementare în legătură cu managementul riscului o constituie evaluarea planurilor de management al riscului. Diversele părți ale PMR solicită domenii diferite de expertiză, astfel încât, în mod ideal, evaluarea planurilor de management a riscului trebuie realizată de către o echipă multidisciplinară. Modul de realizare depinde de structura organizațională a autorității competente, dar poate include întruniri multidisciplinare sau experții în farmacovigilență evaluează PMR împreună cu rapoartele de expertiză referitoare la diferitele secțiuni ale dosarului respectiv.

V.B.4. Obiectivele planului de management al riscului (PMR)

Conform Regulamentului de punere în aplicare al Comisiei Europene (UE) nr. 520/2012, PMR trebuie să conțină următoarele elemente care:

- să identifice sau să caracterizeze profilul de siguranță a medicamentului/medicamentelor în cauză;
- să indice modul de caracterizare ulterioară al profilului de siguranță a medicamentului/medicamentelor respectiv/respective;
- să susțină cu documente/documenteze măsurile pentru prevenirea sau reducerea la minimum a riscului asociat cu medicamentul, inclusiv o evaluare a eficienței acestor intervenții;
- să documenteze obligațiile post-autorizare care au fost impuse drept condiție a emiterii autorizației de punere pe piață [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr.520/2012, art. 30].

Pentru îndeplinirea acestor obligații, PMR trebuie implicit să includă și:

- descrierea informațiilor cunoscute și a celor necunoscute despre profilul de siguranță a medicamentului/medicamentelor în cauză;
- indicarea nivelului de certitudine privind faptul că eficacitatea demonstrată la

populațiile din studiile clinice se va regăsi la grupul țintă de populație mai extinsă, în cursul practicii medicale curente și documentarea necesității de a efectua studii de eficacitate în faza post-autorizare (cunoscute sub numele de studii de eficacitate);

- includerea unei descrieri asupra modalității de evaluare a eficienței măsurilor de reducere la minimum a riscului.

PMR este un document dinamic, independent, care trebuie actualizat pe parcursul ciclului de viață al medicamentelor. Pentru medicamentele care necesită rapoarte periodice actualizate de siguranță (RPAS), anumite module (părți) pot fi utilizate în ambele scopuri (vezi V.B.14.)

V.B.5. Structura planului de management al riscului

PMR cuprinde șapte părți. Anumite părți ale PMR, în special specificația de siguranță, sunt împărțite în module [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr.520/2012, Anexa 1], astfel încât să se permită adaptarea conținutului la specificul medicamentelor, precum și adăugarea/eliminarea sau reutilizarea modulelor în alte documente (de exemplu în RPAS).

În general, modulele din partea a II-a a PMR respectă capitolele Specificației de siguranță din ICH-E2E, în timp ce partea a III-a urmărește Planul de farmacovigilență. În cazul mai multor medicamente cu aceeași substanță activă, diferențele de indicații terapeutice, formă farmaceutică și grup țintă de populație sunt și acestea adaptate în mod similar prin divizarea secțiunilor relevante ale PMR în module/capitole. Un alt avantaj al structurii modulare este acela că permite și actualizarea cu ușurință a PMR. Pe măsura maturizării medicamentelor, unele module sau capitole din PMR nu se mai modifică (de exemplu, studiile non-clinice ca și cele clinice se pot opri la un moment dat). Astfel de module ale PMR pot fi pur și simplu „închise” până la apariția necesității de completare cu informații noi. În plus, anumite module ale PMR pot fi omise în anumite situații specifice (vezi V.C.3.1.).

PMR depus trebuie să se conformeze modelului de PMR (vezi Anexa II, Legături asociate). Cantitatea de informații care trebuie furnizată, în special în partea a II-a a PMR, depinde de tipul de medicament și de etapa curentă din ciclul său de viață, ghidul de față oferind o prezentare generală a nivelului de informații cerut și a formatului în care trebuie prezentate.

Sistemul de management al riscului trebuie să fie proporțional cu riscurile medicamentului, atât cu cele identificate cât și cu cele potențiale, precum și cu necesarul de informații de siguranță de înregistrat și raportat în perioada post-autorizare (Articolul 706 alin. (4), alin (6) din Legea 95/2006, republicată)

O astfel de concordanță se poate obține prin următoarele metode: prin reducerea numărului de module care trebuie depuse pentru medicamente care îndeplinesc anumite condiții (precum medicamentele cu utilizare bine stabilită/generice – vezi tabelul V.3.), cât și prin asigurarea asupra faptului că cerințele pentru studiile post-autorizare și pentru activitățile de reducere la minimum a riscului reflectă riscurile importante și incertitudinile importante referitoare la medicament.

Mai jos se găsește o prezentare generală a părților și modulelor PMR [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr.520/2012, Anexa 1]:

Figura V.2. Prezentare generală a părților și modulelor PMR

Partea I	Prezentarea medicamentului/medicamentelor
Partea a II-a	Specificația de siguranță
Modulul SI populație	Epidemiologia indicațiilor terapeutice și a grupului țintă de populație
Modulul SII	Partea non-clinică a specificației de siguranță
Modulul SIII	Expunerea în studiile clinice
Modulul SIV	Grupuri de populație care nu au făcut obiectul unor studii clinice
Modulul SV	Experiența din perioada post-autorizare
Modulul SVI	Cerințe suplimentare UE referitoare la specificația de siguranță
Modulul SVII	Riscuri identificate și riscuri potențiale

Modulul SVIII	Rezumatul problemelor de siguranță
Partea a III-a	Planul de farmacovigilență
Partea a IV-a	Planuri de studii de eficacitate efectuate în perioada post-autorizare
Partea a V-a	Măsurile de reducere la minimum a riscului (inclusiv evaluarea eficienței măsurilor de reducere la minimum a riscului)
Partea a VI-a	Rezumatul activităților cuprinse în Planul de management al riscului
Partea a VII-a	Anexe

În situația în care un PMR privește mai multe medicamente, partea a VI-a se depune separat pentru fiecare medicament în parte. [Regulamentul de punere în aplicare (UE) nr.520/2012, art. 31].

Informațiile trebuie prezentate suficient de detaliat pentru a permite evaluatorului să înțeleagă problemele discutate. Cu excepția situațiilor menționate în acest ghid, referințele încrucișate către alte părți ale dosarului trebuie evitate, întrucât se dorește ca PMR să fie un document în mare măsură de sine stătător, care să reprezinte o sinteză științifică a părților relevante din dosar, subliniind date importante din punct de vedere clinic. Pentru sprijinirea consecvenței între informația furnizată în CTD (Common Technical Document) și cea din PMR, tabelul de mai jos indică localizarea în PMR a rezumatului informației din CTD.

Tabelul V.1 Corespondența modulelor din PMR și CTD

PMR	CTD
Partea I <i>Informații despre substanța activă</i>	Modulul 2.3 <i>Rezumatul aspectelor generale de calitate</i> Modulul 3 <i>Calitatea</i>
Modulul SI, <i>Epidemiologia grupului țintă de populație</i>	Modulul 2.5 <i>Prezentare clinică generală</i>
Modulul SII, <i>Partea non-clinică din specificația de siguranță</i>	Modulul 2.4 <i>Prezentare referitoare la partea non-clinică</i> Modulul 2.6 <i>Rezumate referitoare la partea non-clinică în format tabelar și narativ</i> Modulul 4 <i>Rapoarte de studii non-clinice</i>
Modulul SIII, <i>Expunerea în studiile clinice</i>	Modulul 2.7 <i>Rezumat clinic – pe scurt</i> Modulul 5 <i>Rapoarte de studii clinice</i>
Modulul SIV, <i>Grupuri de populație care nu au făcut obiectul unor studii clinice</i>	Modulul 2.5 <i>Prezentare referitoare la partea clinică</i>
Modulul SV, <i>Experiența post-autorizare</i>	Modulul 2.5 <i>Prezentare referitoare la partea clinică – pe scurt</i>
Modulul SVII, <i>Riscuri identificate și riscuri potențiale</i>	Modulul 2.5 <i>Prezentare referitoare la partea clinică (inclusiv concluzii despre raportul beneficiu-risc)</i> Modulul 2.7 <i>Rezumat clinic (Rezumatul caracteristicilor produsului - RCP)</i>
Modulul SVIII, <i>Rezumatul problemelor de siguranță</i>	Modulul 2.5 <i>Prezentare referitoare la partea clinică</i> Modulul 2.7 <i>Rezumat clinic</i>

Partea a III-a, <i>Activități de farmacovigilență</i>	Modulul 2.5 <i>Prezentare referitoare la partea clinică</i> Modulul 2.7 <i>Rezumat clinic</i>
Partea a IV-a, <i>Planuri de studii de eficacitate efectuate în perioada post-autorizare (inclusiv prezentarea datelor de eficacitate)</i>	Modulul 2.5 <i>Prezentare referitoare la partea clinică</i> Modulul 2.7 <i>Rezumat clinic</i>
Partea a V-a, <i>Măsuri de reducere la minimum al riscului</i>	Modulul 2.5 <i>Prezentare referitoare la partea clinică</i> Modulul 2.7 <i>Rezumat clinic</i>

În Anexa 12 a PMR trebuie incluse referințe bibliografice la articole din literatură.

V.B.6. Descrierea detaliată a părților componente ale planului de management al riscului

Descrierea părților și modulelor din PMR furnizează îndrumări referitoare la subiectele principale din fiecare domeniu în parte care trebuie acoperite. Cu toate acestea, pot exista capitole nerelevante pentru toate medicamentele precum și subiecte suplimentare nementionate, a căror includere ar fi însă necesară. PMR face parte din dosarul științific al medicamentului, ca atare trebuind întocmit pe baze științifice și să nu aibă caracter promoțional.

Conform Regulamentului (CE) Nr. 1394/2007³⁴, există medicamente pentru uz uman care în UE sunt clasificate drept medicamente pentru terapii avansate (MTA). Beneficiind de o prezentare completă în Regulamentul mai sus-menționat, categoria acestor medicamente cuprinde în mare:

- medicamente pentru terapia genică;
- medicamente pentru terapia celulară somatică;
- medicamente de inginerie tisulară.

Din cauza naturii acestor medicamente, pot apărea riscuri care în mod normal nu sunt luate în considerare pentru alte medicamente, ca, de exemplu, riscurile pentru donatorii vii, riscurile de mutație genetică microbiană și cele de transmitere de vectori. Din acest motiv, în cazul MTA, titlul modulului VII („Riscuri identificate și potențiale”) al modelului PMR se înlocuiește cu titlul „Riscuri identificate și potențiale - versiunea MTA”, ceea ce permite flexibilitate sporită în ceea ce privește riscurile suplimentare.

V.B.7. PMR, Partea I: „Prezentarea generală a medicamentului/medicamentelor”

În aceasta secțiune trebuie incluse informații administrative referitoare la PMR, precum și o prezentare generală a medicamentului/medicamentelor care fac obiectul planului.

Prezentarea trebuie să cuprindă următoarele:

Informații despre substanța activă:

- substanța activă/ substanțele active;
- grupul farmacoterapeutic (conformul Codului ATC);
- numele deținătorului autorizației de punere pe piață/solicitantului;
- data primei autorizări la nivel mondial (dacă este cazul);
- data primei puneri pe piață la nivel mondial, precum și țara în care a fost pus pentru prima dată pe piață (dacă este cazul);
- numărul de medicamente la care face referire respectivul PMR.

³⁴ Regulamentul (CE) Nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului Europei din 13 noiembrie 2007 referitor la medicamentele pentru terapii avansate.

Date administrative referitoare la PMR:

- data de încheiere a primirii informațiilor pentru versiunea curentă de PMR;
- data depunerii și numărul versiunii;
- lista tuturor părților și modulelor din PMR, cu precizarea datei și versiunii de PMR la momentul celei mai recente (actualizări și) depuneri a modulului/părții.

și,

referitor la fiecare medicament inclus în PMR, în parte:

- procedura de autorizare (centralizată, prin recunoaștere mutuală, descentralizată, națională);
- denumirea inventată/ denumirile inventate în cadrul Spațiului Economic European (SEE);
- scurtă descriere a medicamentului, inclusiv:
 - clasa chimică;
 - rezumatul mecanismului de acțiune;
 - informații importante despre compoziție (de ex., originea substanței active a produselor biologice, adjuvanți relevanți sau reziduuri în cazul vaccinurilor);
- indicații terapeutice:
 - curente (dacă este cazul) în SEE;
 - propuse (dacă este cazul) în SEE;
- dozaj:
 - curent (dacă este cazul) în SEE;
 - propus (dacă este cazul) în SEE;
- formă farmaceutică și concentrații:
 - curent (dacă este cazul) în SEE;
 - propus (dacă este cazul) în SEE;
- dacă medicamentul este sau nu subiectul unei monitorizări suplimentare în UE.

V.B.8. PMR, Partea a II-a: „Specificația de siguranță”

Specificația de siguranță se elaborează în scopul furnizării unei imagini sintetizate a profilului de siguranță a medicamentului, aceasta trebuind să cuprindă datele cunoscute precum și aspecte necunoscute despre medicamentul respectiv. Specificația de siguranță trebuie concepută ca rezumat al riscurilor identificate importante ale medicamentului, al riscurilor potențiale importante și al informației absente. Conform definiției, informația absentă este reprezentată de lacune existente la nivelul cunoștințelor referitoare la probleme specifice de siguranță sau la grupuri de populație care utilizează medicamentul aflat pe piață, care pot fi semnificative din punct de vedere clinic (vezi Anexa I).

Totodată, specificația de siguranță trebuie să facă referire și la populațiile aflate în situație de risc potențial (grupuri de pacienți la care se poate utiliza medicamentul, atât conform indicațiilor terapeutice autorizate, cât și în afara acestora) precum și la problemele de siguranță care necesită investigații suplimentare în etapa post-autorizare pentru întregirea și nuanțarea înțelegerii profilului beneficiu-risc. În cadrul PMR, specificația de siguranță constituie fundamentul planului de farmacovigilență și al planului de reducere la minimum a riscului.

Specificația de siguranță cuprinde opt module, dintre care modulele SI-SV, SVII și SVIII corespund capitolelor din specificația de siguranță prezentată în documentul ICH-E2E. Modulul SVI include elemente suplimentare care necesită depunerea la nivel de UE.

Modulul SI	Epidemiologia indicațiilor terapeutice și a grupului țintă de populație
Modulul SII	Partea non-clinică a specificației de siguranță
Modulul SIII	Expunerea în studiile clinice

Modulul SIV	Grupuri de populație care nu au făcut obiectul unor studii clinice
Modulul SV	Experiența din perioada post-autorizare
Modulul SVI	Cerințe suplimentare UE referitoare la specificația de siguranță
Modulul SVII	Riscuri identificate și riscuri potențiale
Modulul SVIII	Rezumatul problemelor de siguranță

Modulele SIII–SV din PMR constituie „Limitările bazei de date privind siguranța la om” din specificațiile de siguranță ICH-E2E, care, împreună cu modulele PMR SI și SVII, formează partea clinică a specificației de siguranță. Modulele SVI și SVII-versiunea MTA sunt specifice UE, deși problematica este aplicabilă indiferent de teritoriu.

La elaborarea specificației de siguranță, solicitanților/deținătorilor de autorizații de punere pe piață li se recomandă să se conformeze structurii de mai jos, elementele recomandate spre includere în specificația de siguranță constituind numai un ghid. Specificațiile de siguranță pot include elemente suplimentare, în funcție de natura medicamentului și programul de dezvoltare a acestuia.

Elementele recomandate spre includere sunt:

- aspecte de calitate, în funcție de relevanță pentru siguranța și eficacitatea medicamentului,
- modalitatea de îndepărtare a medicamentului, în situații de risc special din cauza reziduurilor de substanță activă (de ex., în cazul plasturilor),
- forme farmaceutice inovative sau
- utilizarea împreună cu un dispozitiv medical.

V.B.8.1. PMR, Modulul SI: „Epidemiologia indicațiilor terapeutice și grupurile țintă de populație”

Trebuie analizată epidemiologia indicațiilor terapeutice, cu referire la incidența, prevalența, nivelul relevant de mortalitate și co-morbiditate, recomandându-se stratificarea acestora de câte ori este posibil în funcție de vârstă, sex, rasă și/sau origine etnică. De asemenea, unde se poate, trebuie discutate și diferențele de epidemiologie între diversele regiuni (întrucât epidemiologia indicațiilor poate varia de la o regiune la alta), dar accentul trebuie pus pe epidemiologia indicației terapeutice propuse la nivel de UE.

Trebuie oferite informații referitoare la comorbiditățile importante în cadrul grupului țintă de populație. De exemplu, dacă un medicament este destinat tratamentului cancerului de prostată, este de așteptat ca grupul țintă de populație să fie compus din bărbați peste vârsta de 50 de ani. Totodată, bărbații de peste 50 de ani sunt expuși și riscului de infarct miocardic. Pentru a stabili dacă un medicament poate crește riscul de infarct miocardic, este important de știut câte cazuri se pot aștepta printre pacienții cu cancer de prostată (în mod ideal) sau bărbații din aceeași grupă de vârstă, cărora nu li se administrează medicamentul. Estimarea riscului la nivelul grupului țintă de populație, comparativ cu un grup de aceeași vârstă/sex din populația generală poate prezenta importanță deosebită în situația în care boala în sine crește riscul de apariție a unui anumit eveniment advers.

PMR trebuie să cuprindă o declarație cu privire la scopul și impactul intenționat al medicamentului, dacă este destinat de exemplu prevenirii bolii, prevenirii complicațiilor deosebit de grave determinate de o anumită boală sau încetinerii evoluției unei boli cronice.

V.B.8.2. PMR, Modulul SII: „Partea non-clinică a specificației de siguranță”

Acest modul al PMR trebuie să prezinte un rezumat al constatărilor non-clinice de siguranță importante, ca de exemplu:

- toxicitate (de exemplu, probleme cheie identificate privitor la toxicitatea după doze repetate, toxicitatea la nivel reproductiv/al dezvoltării, nefrotoxicitate,

hepatotoxicitate, genotoxicitate, carcinogenicitate);

- farmacologie generală (de ex. la nivel cardiovascular, inclusiv prelungirea intervalului QT, sistem nervos);
- interacțiuni medicamentoase;
- alte informații legate de toxicitate.

Importanța unei constatări de siguranță depinde de medicament, de grupul țintă de populație și de experiența cu alți compuși similari sau substanțe din aceeași clasă. În mod normal, trebuie discutate ariile importante de toxicitate (după clasificarea pe aparate și sisteme țintă) și relevanța constatărilor pentru utilizarea la oameni, ca și aspecte de calitate dacă sunt relevante pentru siguranță (de ex. informații importante despre substanța activă sau impurități, cum sunt impuritățile genotoxice). Dacă un medicament este destinat utilizării la femei de vârstă fertilă, trebuie menționate explicit date despre toxicitatea la nivel reproductiv/al dezvoltării și trebuie discutate implicațiile utilizării la această categorie de populație. Rezultatele non-clinice de siguranță care constituie un risc important pentru grupul țintă de populație trebuie incluse ca problemă de siguranță în modulul SVIII al PMR.

În funcție de indicațiile terapeutice și de grupul țintă de populație, trebuie luată în considerare necesitatea informațiilor non-clinice specifice pentru alte grupuri speciale de populație, dacă există.

V.B.8.3. PMR, Modulul SIII: „Expunerea în studiile clinice”

Pentru a evalua limitările bazei de date privind siguranța la om, trebuie oferite informații despre pacienții înrolați în studii clinice, în cel mai adecvat format (de exemplu tabele, grafice). Trebuie detaliată dimensiunea populației studiate, utilizând atât numărul de pacienți, cât și durata expunerii la medicament (pacienți-ani, pacienți-luni). Această informație trebuie stratificată pe categorii relevante și pe tipul de studiu (numai populația studiului randomizat orb, respectiv toată populația din studii clinice).

Clasificarea cuprinde în mod normal:

- vârstă și sex;
- indicație terapeutică;
- doză;
- originea rasială (vezi și V.B.8.4).

Durata expunerii trebuie prezentată fie în model grafic (număr de pacienți raportat la timp), fie tabelar. După caz, se vor furniza date privind expunerea populațiilor speciale (femei gravide, femei care alăptează, pacienți cu insuficiență renală, insuficiență hepatică, insuficiență cardiacă, subpopulații cu polimorfism genetic relevant, persoane imunocompromise). Se va specifica gradul de insuficiență renală, hepatică, cardiacă, ca și polimorfismul genetic.

Categoriile de mai sus reprezintă numai sugestii, iar tabelele și graficele trebuie ajustate în funcție de medicament. De exemplu, indicația terapeutică poate să nu fie un criteriu de stratificare relevant pentru un medicament, acolo unde a fost studiată numai o indicație, iar calea de administrare, numărul de cure/imunizări sau de administrări repetate pot constitui categorii importante de adăugat.

La prezentarea informațiilor despre vârstă, trebuie alese categorii relevante pentru grupul țintă de populație. Trebuie evitată împărțirea artificială fără relevanță clinică, de genul <65 și >65. Datele despre populația pediatrică trebuie organizate pe categorii (ICH-E11). În mod similar, informațiile despre pacienții vârstnici trebuie luate considerate pe categorii de vârstă de tipul 65-74, 75-84 și peste 85, chiar dacă grupa de vârstă o reflectă pe cea a grupului țintă de populație. Pentru medicamentele teratogene, clasificarea pe categorii de vârstă legate de potențialul fertil poate fi adecvată pentru populația feminină.

Cu excepția unei relevanțe clare, informațiile nu trebuie prezentate pe studiu clinic în parte, ci trebuie reunite. În fiecare tabel/grafic se va prezenta totalul, după caz. Acolo unde pacienții au fost înrolați în mai mult de un studiu clinic (de exemplu, studiu pentru extinderea

indicațiilor terapeutice, după un studiu clinic), ei trebuie cuprinși numai o dată în tabelul pe grupe de vârstă/sex/origini etnice.

Dacă între tabele apar diferențe în numărul total de pacienți, trebuie create note pentru prezentarea motivelor discrepantei.

La depunerea PMR pentru o nouă indicație terapeutică, o nouă formă farmaceutică sau cale de administrare, informațiile specifice din studiul clinic referitoare la această aplicație trebuie prezentate atât separat, la începutul modulului, cât și incluse în tabelele rezumative (descrise mai jos), reprezentând totalitatea datelor pentru toate indicațiile.

V.B.8.4. PMR, Modulul SIV, Capitolul „Grupuri de populație care nu au făcut obiectul unor studii clinice”

Modulul SIV prezintă subgrupurile de populație din cadrul grupului țintă de populație preconizate care nu au fost studiate sau care au fost studiate doar într-o oarecare măsură în cadrul populației din studiile clinice. Trebuie prezentate și limitările studiilor clinice în termeni de relevanță a criteriilor de includere și excludere față de grupul țintă de populație. Acest fapt este foarte important atunci când criteriile de excludere nu sunt propuse ca și contraindicații pentru medicament. Lista criteriilor de includere/excludere nu trebuie oferită pe fiecare studiu, ci în cadrul unui rezumat al efectelor acestora asupra programului de dezvoltare generală, în legătură cu grupul țintă de populație. Legat de diferențele între grupul țintă de populație și cea expusă la studii clinice, trebuie observat faptul că pot apărea unele diferențe mai curând din contextul desfășurării studiilor (de exemplu spital sau cabinet de medicina generală), decât din criterii explicite de includere/excludere.

În legătură cu capacitatea de anticipare a siguranței medicamentului pe piață, trebuie discutate implicațiile oricăreia dintre aceste populații cu resurse limitate sau absente. În plus, trebuie prezentate și limitările bazei de date referitor la detectarea reacțiilor adverse din cauza:

1. numărului de pacienți studiat;
2. expunerii cumulative (de ex. toxicitatea specifică pe organe);
3. utilizării pe termen lung (de ex. malignitate);

Dacă informația lipsă poate constitui un risc important pentru grupul țintă de populație, aceasta trebuie prezentată ca o problemă de siguranță în modulul SVIII din PMR.

Discuția trebuie să aibă în vedere cu precădere următoarele grupuri de populație, fără însă a se limita la acestea:

- Populația pediatrică – Copii (de la naștere la 18 ani, considerându-se diversele categorii de vârstă conform ghidului ICH-E11 sau, dacă se justifică, alte criterii de împărțire importante din punct de vedere al dezvoltării, cum este maturizarea specifică a organelor). Dacă dezvoltarea copiilor a fost limitată la anumite categorii de vârstă, atunci se vor discuta și implicațiile pentru alte grupuri de vârstă la copii;

- Populația vârstnică - Trebuie discutate implicațiile față de utilizarea la pacienții cu vârstă de 65 de ani și peste – luându-se în considerare în mod adecvat grupa de vârstă de la finalul spectrului. Efectele anumitor insuficiențe (renală, hepatică), a comorbidităților sau a medicației concomitente trebuie discutate în special în secțiunile corespunzătoare de mai jos, dar discuția în acest capitol trebuie să reflecte faptul că mulți dintre acești factori pot coexista la populația vârstnică. Se prezintă efectul cumulativ al multiplelor insuficiențe și medicații. Trebuie luate în discuție și aspecte privind oportunitatea anumitor investigații de laborator de rutină, înainte de administrarea medicamentului la vârstnici. Trebuie explorată în mod deosebit orice reacție adversă de interes special la vârstnici, precum amețeli sau efecte la nivelul sistemului nervos central;

- Femei gravide sau care alăptează – Dacă grupul țintă de populație include femei de vârstă fertilă, se discută implicațiile legate de sarcină și/sau alăptare. Trebuie luate în discuție și orice sarcini apărute în timpul programului de dezvoltare, precum și situația finală a acestora, dacă medicamentul nu este indicat special pentru utilizare în timpul sarcinii. Acolo unde este indicată

evitarea sarcinii pentru siguranță, discuția asupra sarcinii trebuie să includă, de asemenea, o analiză privind motivul eșuării măsurilor contraceptive în timpul studiilor clinice, precum și implicațiile utilizării în condiții mai puțin controlate din practica medicală curentă;

- Pacienți cu insuficiență hepatică;
- Pacienți cu insuficiență renală;
- Pacienți cu alte comorbidități relevante (de ex. afecțiuni cardiovasculare, pacienți imunocompromiși, inclusiv cu transplant de organe);

- Pacienți cu un grad diferit de gravitate a bolii față de cea studiată în studiile clinice;

Trebuie discutată orice experiență de utilizare la pacienții cu diferite grade de gravitate a bolii, în special dacă indicația propusă se adresează pacienților cu o anumită gravitate a bolii;

- Subgrupuri de populație care prezintă polimorfism genetic cunoscut și relevant;

Trebuie prezentate amploarea efectelor farmacogenetice și implicațiile asupra utilizării biomarkerilor genetici la grupul țintă de populație. În cazul în care indicația terapeutică propusă se adresează pacienților cu sau fără markeri genetici specifici sau programul de dezvoltare clinică s-a realizat pe pacienți cu o anumită mutație, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să discute implicațiile acestei populații țintă și să cerceteze dacă utilizarea la pacienții cu genotip diferit sau necunoscut constituie o problemă de siguranță.

Dacă un polimorfism genetic important din punct de vedere clinic a fost identificat, dar nestudiat pe deplin în cadrul programului de dezvoltare clinică, aceasta ar trebui considerată informație absentă și/sau risc potențial. Acest lucru trebuie să se reflecte în specificația de siguranță și în planul de farmacovigilență. Includerea ca problemă de siguranță în scopul reducerii la minimum a riscului va depinde de importanța implicațiilor clinice posibile.

- Pacienți de origine rasială și/sau etnică diferită.

Variațiile genetice pot influența caracteristicile farmacodinamice și farmacocinetice, afectând în consecință eficacitatea și/sau siguranța medicamentului administrat. S-au observat diferențe interetnice cu privire la eficacitatea și siguranța medicamentului, determinate, de exemplu, de polimorfismul genetic.

Un exemplu de astfel de diferențe interetnice este variația în frecvență a genelor alele HLA-B*1502. Prezența acestor alele este intens asociată cu apariția reacțiilor adverse cutanate la carbamazepină, având o prevalență de aproape 10% în unele populații asiatice, în timp ce prevalența la descendenții europeni este neglijabilă. De aceea, la stabilirea tratamentului cu carbamazepină, se recomandă testarea genetică pentru pacienții de anumite origini asiatice, care nu-si găsește sensul la un descendent european.

Diferențele majore de farmacocinetică a medicamentelor între diferite origini etnice pot apărea și datorită tipurilor și/sau frecvenței diverse a variațiilor genetice, de codificare a enzimelor responsabile de metabolizarea medicamentelor. Consecința acestor diferențe de origine etnică poate consta în proporția variabilă de subiecți care prezintă anumite efecte benefice sau reacții adverse, ceea ce determină profiluri beneficiu-risc diferite și recomandări specifice pentru respectivele populațiile de origini etnice.

În plus, eficacitatea la pacienți poate fi afectată și de originea rasială. Un exemplu în acest sens este faptul că inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) sunt mai eficace la pacienții negri de origine africană sau caraibiană decât la pacienții albi.

Prin urmare, informația despre originea rasială poate fi relevantă și valoroasă pentru evaluarea eficacității și siguranței, precum și pentru prevenirea reacțiilor adverse sau îmbunătățirea beneficiilor la grupul țintă de populație.

Experiența utilizării medicamentului la pacienții de origini diferite rasiale și/sau etnice trebuie discutată, inclusiv implicațiile asupra eficacității și siguranței, pe baza farmacocineticii și farmacodinamiei la grupul țintă de populație. Dacă este posibil ca eficacitatea și siguranța să fie afectate de rasă sau etnie, trebuie luată în considerare includerea acestui aspect fie ca problemă de siguranță, fie ca subiect al Părții a IV-a din PMR. Totodată, trebuie avută în vedere și necesitatea desfășurării de studii de eficacitate și/sau siguranță în etapa post-autorizare.

V.B.8.5. PMR, Modulul SV: „Experiența din perioada post-autorizare”

Scopul acestui modul al PMR este acela de a oferi informații referitoare la numărul de pacienți expuși în etapa post-autorizare, la utilizarea medicamentului în practică, conform indicațiilor și în afara indicațiilor autorizate, inclusiv la populațiile speciale menționate în modulul SIV din PMR. În acest modul trebuie inclusă și o scurtă informare despre numărul de pacienți incluși în studii clinice observaționale încheiate, desfășurate fie pentru a elucida o problemă de siguranță, fie în scopuri de utilizare a medicamentului. De asemenea, în acest modul trebuie oferite detalii despre acțiuni importante întreprinse pentru actualizarea informațiilor despre siguranța medicamentului.

V.B.8.5.1. PMR, Modulul SV, Capitolul „Acțiuni întreprinse de către autoritățile de reglementare și/sau deținătorii de autorizații de punere pe piață din considerente de siguranță”

Se prezintă toate acțiunile importante de reglementare (inclusiv cele inițiate de deținătorul autorizației de punere pe piață), întreprinse în legătură cu o problemă de siguranță, pe teritoriul oricărui stat. Exemple de acțiuni importante de reglementare: restricționarea unei indicații terapeutice autorizate, o nouă contraindicație, o nouă atenționare sau întărirea unei atenționări anterioare la punctul 4.4 din RCP (sau echivalent) sau orice altă acțiune de suspendare sau revocare a unei autorizații de punere pe piață. Această listă trebuie să fie cumulativă, cu specificarea după caz a țării, acțiunii întreprinse și a datei. Lansarea unei acțiuni de siguranță inițiate de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP), în mai multe țări, poate fi prezentată ca o singură acțiune.

La actualizarea PMR, trebuie oferită o scurtă descriere a motivelor care au condus la acțiuni importante de la data ultimei depuneri de PMR. Dacă acțiunile de reglementare întreprinse la anumite medicamente/forme farmaceutice nu se aplică așa cum au fost autorizate în UE, poate fi adecvată adăugarea unor comentarii în acest sens.

V.B.8.5.2. PMR, Modulul SV, Capitolul „Expunere în afara studiilor clinice, în perioada post-autorizare”

În cazul în care medicamentul a fost pus pe piață, solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să furnizeze date cumulative referitoare la pacienții expuși în perioada post-autorizare. Unde există posibilitatea, informația trebuie organizată în funcție de variabilele relevante precum vârstă, sex, indicație, doză și zonă (UE - non UE). În funcție de medicament, pot prezenta relevanță alte variabile precum numărul de doze de vaccin administrate, calea de administrare sau durata tratamentului. În cazul existenței unor astfel de date, experiența de utilizare la nivelul UE trebuie defalcată pe state membre sau zone de piață.

Atunci când se ia decizia referitoare la măsura indicată în cazul datelor referitoare la expunere, este important de avut în vedere modalitatea de utilizare a medicamentului. Datele referitoare la expunere bazate pe cantitatea în kilograme de medicament vândută împărțit la doza medie nu sunt relevante decât în măsura în care medicamentul respectiv se utilizează invariabil în doză fixă și pe o perioadă determinată de timp, ceea ce nu este cazul la majoritatea medicamentelor. La grupurile de populație pediatrică sau mixtă, de vârste diferite, sau care aparțin unor indicații diferite, este inadecvată utilizarea exclusivă a acestei măsuri, impunându-se și folosirea altora. De exemplu, în cazul medicamentelor utilizate pe termen lung, o măsură potrivită o poate constitui cea care are în vedere durata perioadei de utilizare a medicamentului (număr de ani). Cu toate acestea, în situația unei utilizări tipic limitate și a unei utilizări determinate de mărimea ambalajului (ca, de exemplu, în cazul unei cure de antibiotice), se poate folosi numărul de unități de ambalaj vândute.

Unde există posibilitatea, în cazul medicamentelor cu căi diferite de administrare (subcutanată sau orală, de exemplu), datele referitoare la expunere trebuie prezentate separat. Există posibilitatea ca autoritățile competente să solicite organizarea suplimentară a datelor referitoare la expunere, în funcție, de exemplu, de expunerea pe grupe de vârstă sau în cadrul

diferitelor indicații aprobate. Cu toate acestea, dacă medicamentul este utilizat pentru mai multe indicații, conform unor scheme diferite de doză sau există alți factori caracteristici adecvați în funcție de care se poate organiza prezentarea, acolo unde există posibilitatea, deținătorii de autorizație de punere pe piață trebuie să aibă în vedere, de regulă, furnizarea unor astfel de date.

Ori de câte ori este posibil, trebuie prezentată o situație a expunerii la medicament mai detaliată, pe baza cercetărilor de piață.

În cazul în care s-a efectuat un studiu de utilizare a medicamentului, în scopul decontării sau din alt motiv, trebuie furnizate rezultatele acestuia, deoarece reflectă utilizarea în context practic real.

V.B.8.5.3. PMR, Modulul SV, Capitolul „Utilizarea în perioada post-autorizare la grupuri de populație care nu au făcut obiectul unor studii clinice”

În cazul existenței de date referitoare la utilizarea, în perioada post-autorizare, la grupurile speciale de populație menționate în modulul SIV al PMR ca lipsite de expunere sau cu expunere limitată, trebuie prezentată o estimare a numărului de persoane expuse, precum și metoda de calcul a nivelului de expunere, indiferent de tipul de utilizare (conform indicațiilor autorizate sau în afara acestora).

În cazul utilizării la populația pediatrică, se poate face referire încrucișată la Capitolul „Aspecte specifice utilizării la populația pediatrică” al PMR, modulul SVI (vezi V.B.8.6.6.). Totodată, trebuie prezentată și informația referitoare la profilul de siguranță specific medicamentului la aceste grupuri de populație, în comparație cu restul grupului țintă de populație.

În special, trebuie prezentate informațiile referitoare la creșterea sau reducerea beneficiilor în cadrul unui anumit grup de populație. Deși situația grupurilor de populație cu risc mărit sau diminuat în raport cu o anumită problemă de siguranță trebuie discutată în cadrul rubricii din modulul SVII al PMR referitoare la riscul specific respectiv, referința la riscurile specifice avute în vedere și grupurile de populație afectate trebuie însă menționate în capitolul de față.

V.B.8.5.4. PMR, Modulul SV, Capitolul „Utilizarea în afara indicațiilor autorizate în perioada post-autorizare”

Actualizări ale specificației de siguranță realizate în perioada post-autorizare trebuie să includă informații referitoare la utilizarea în afara indicațiilor aprobate la nivel de UE, cu alte cuvinte utilizarea intenționată a unui medicament, în scop terapeutic, neconform cu versiunea autorizată a informației despre medicament. Utilizarea în afara indicațiilor autorizate se referă și la utilizarea în tratamentul unor categorii de vârstă pediatrică, neautorizate. În afara solicitărilor exprese, termenul nu se referă la utilizarea în afara UE într-o indicație autorizată pe teritoriul respectiv, dar neautorizată în UE. Utilizarea pe teritoriul UE în cadrul unor studii clinice efectuate ca parte a programului de dezvoltare al unui deținător de autorizație de punere pe piață trebuie menționată numai în PMR, modulul SIII, și nu în capitolul de față.

Unde există, trebuie menționate informațiile rezultate din studiile de utilizare a medicamentului (sau din alte studii observaționale în care indicația constituie o variabilă), ca de exemplu studiile de utilizare a medicamentului solicitate de autoritățile competente naționale în alte scopuri decât gestionarea riscului.

În situațiile în care utilizarea în afara indicațiilor autorizate constituie o problemă de siguranță ori în care autoritățile competente naționale și-au exprimat o temere privind utilizarea în afara indicațiilor aprobate, deținătorii de autorizație de punere pe piață trebuie să întreprindă demersuri în vederea cuantificării acestui tip de utilizare, furnizând totodată o descriere a metodelor utilizate pentru aflarea datelor respective.

V.B.8.5.5. PMR, Modulul SV, Capitolul „Expunerea în studiile epidemiologice”

Deținătorii de autorizație de punere pe piață trebuie să furnizeze o listă de studii epidemiologice finalizate sau care se află în curs de desfășurare în vederea elucidării problemelor de siguranță sau eficacitate, pentru studierea modului de utilizare a medicamentului sau pentru măsurarea eficienței măsurilor de reducere la minimum a riscului. În aceste liste trebuie incluse studiile întreprinse efectiv sau finanțate de către deținătorul autorizației de punere pe piață în cauză, indiferent de caracterul specific sau necondiționat al studiului. Trebuie incluse și studiile efectuate de către un partener de punere pe piață sau situațiile în care DAPP i s-au trimis rezultatele de către un terț. Informația furnizată trebuie să se refere la titlul studiului, tipul de studiu (ca, de exemplu, de cohortă, caz control etc.), grupul de populație studiat (inclusiv țara și alte elemente descriptive relevante referitoare la grupul de populație respectiv), durata studiului, numărul de persoane cuprinse la fiecare categorie (cazuri, grupul control, expunerea etc.), afecțiunea, după caz, timpul acordat subiectului de studiu (după caz) și statutul studiului (finalizat sau în desfășurare). În cazul studiilor publicate, în acest capitol al PMR trebuie menționată referința, includerea unui rezumat în Anexa 5 și a publicației în Anexa 12 a PMR.

V.B.8.6. PMR, Modulul SVI: „Cerințe suplimentare UE referitoare la specificația de siguranță”

Există aspecte de siguranță care nu au fost incluse în ghidul ICH-E2E, dar care sunt considerate de interes special datorită fie a legislației UE, fie a experienței anterioare asociate cu o anumită problemă de siguranță.

V.B.8.6.1. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul nociv de supradozaj”

Atenție specială trebuie acordată medicamentelor asociate cu un risc mărit de nocivitate cauzat de supradozare intenționată sau accidentală. Ca exemplu, se pot menționa medicamentele cu marjă terapeutică îngustă sau cu potențial de toxicitate majoră dependentă de doză și/sau în cazul unui risc crescut de supradozare intenționată la grupul de populație la care se administrează (ca, de exemplu, în cazul pacienților aflați în tratament pentru depresie).

Producerea unei supradoze în cursul desfășurării unui studiu clinic trebuie menționată explicit. Potențialul nociv de supradozare trebuie discutat în capitolul de față, și unde este cazul, supradozarea trebuie inclusă ca problemă de siguranță în modulul SVIII al PMR, alături de măsurile corespunzătoare propuse în vederea reducerii la minimum a riscului, specificate în Partea a V-a a PMR.

V.B.8.6.2. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul de transmitere a agenților infecțioși”

Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte potențialul de transmitere a agenților infecțioși. Acest fapt ar putea fi determinat de natura procesului de fabricație sau de materialele implicate. În cazul vaccinurilor, trebuie discutată orice posibilitate de transmitere a virusurilor vii. În ceea ce privește medicamentele pentru terapii avansate, trebuie făcută o referire încrucișată la modulul SVII (MTA) al PMR.

V.B.8.6.3. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul de utilizare greșită în scopuri ilegale”

Trebuie avut în vedere potențialul de utilizare greșită în scopuri ilegale. Conform definiției furnizate în Modulul VI al GVP, utilizarea greșită se referă la situațiile în care, în mod intenționat și necorespunzător, medicamentul nu este utilizat în conformitate cu versiunea autorizată a Informațiilor despre medicament. Utilizarea greșită în scopuri ilegale poartă conotația suplimentară referitoare la existența unei intenții de utilizare greșită a medicamentului pentru obținerea de efecte asupra altei persoane. Printre exemplele de utilizare eronată se pot menționa următoarele: vânzarea de medicamente către alte persoane în vederea folosirii acestora în scop recreațional, precum și utilizarea medicamentului ca factor de facilitare a unei agresiuni. Dacă este cazul, în planul de reducere la minimum a riscurilor trebuie discutate mijloacele de

limitare a acestui potențial, ca, de exemplu, utilizarea de coloranți și/sau arome în forma de dozare, limitarea mărimii ambalajului și distribuția controlată.

V.B.8.6.4. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul de eroare de medicație”

În scopurile PMR, sintagma „eroare de medicație” se referă la orice eroare comisă fără intenție, survenită în prescrierea, eliberarea sau administrarea unui medicament, aflată sub controlul profesionistului din domeniul medical, al pacientului sau consumatorului. Erorile de medicație constituie o importantă cauză de morbiditate și mortalitate, multe dintre acestea putând fi prevenite și reduse la minimum. Acestea se pot diviza, în genere, în patru categorii:

1. Medicație greșită;
2. Doză greșită (inclusiv de concentrația, forma farmaceutică, cantitatea);
3. Cale de administrare greșită;
4. Eroare referitoare la pacient.

De regulă, solicitanții/deținătorii de autorizație de punere pe piață trebuie să aibă în vedere probabilitatea de producere a unor erori de medicație și să evalueze în special, înainte de punerea pe piață, sursele frecvente de eroari de medicație. În cursul fazei de dezvoltare și de concepere a medicamentului în vederea punerii pe piață, este necesar ca solicitantul să aibă în vedere surse posibile de eroari de medicație. Printre aspectele de care trebuie ținut cont, se pot enumera opțiunea pentru denumirea medicamentului (având în vedere Ghidul referitor la acceptabilitatea denumirilor inventate ale medicamentelor de uz uman care fac obiectul unei cereri de autorizare prin procedură centralizată³⁵), forma de prezentare (de ex. mărimea, forma și culoarea formei farmaceutice și ambalajului), instrucțiunile de utilizare (de ex. referitor la reconstituire, căi parenterale de administrare, calcularea dozei) și etichetarea.

În plus, trebuie respectate și prevederile Ghidului privitor la lizibilitatea etichetei și prospectului medicamentelor de uz uman³⁶.

În situațiile în care medicamentul prezintă potențial de producere a unor efecte nocive grave în cazul administrării pe o cale incorectă de administrare, trebuie avute în vedere modalități de evitare a căii de administrare respective. Acest aspect prezintă importanță deosebită în situația practicilor obișnuite de administrare a medicamentului concomitent cu alte medicamente pe aceeași cale eventual periculoasă. În astfel de cazuri, eroarea de medicație trebuie prevăzută ca problemă de siguranță.

Trebuie discutată necesitatea diferențierii vizuale (sau fizice) între diferite concentrații ale aceluiși medicament și între alte medicamente administrate sau luate în mod obișnuit în asocieră. În plus, în cazul în care pe piață există și alte medicamente care conțin aceeași substanță activă, cu forme farmaceutice a căror bioechivalență nu a fost dovedită, trebuie discutate măsuri de evitare a erorii de medicație și propuse activități corespunzătoare de reducere la minimum a riscului.

În situația în care există probabilitatea utilizării medicamentului de către un grup de populație cu deficiențe de vedere, potențialul de eroare de medicație trebuie avut în vedere în mod deosebit. Când este cazul, erorile de medicație trebuie incluse ca problemă de siguranță, fiind necesară propunerea de măsuri corespunzătoare de reducere la minimum a riscului, care să abordeze posibilitatea de eroare de medicație din cauza deficiențelor de vedere.

Trebuie avută în vedere prevenirea ingestiei accidentale sau alte situații de utilizare neintenționată de către copii.

Se impune discutarea posibilităților de apariție a erorilor de medicație identificate în cursul dezvoltării medicamentului, inclusiv în cadrul studiilor clinice, cu obligația prezentării de informații referitoare la erorile respective și cauza probabilă/cauzele probabile ale acestora, precum și posibile modalități de remediere a erorilor. Dacă este cazul, trebuie furnizate indicații

³⁵ Vezi CPMP/328/98, ultima versiune; disponibil la adresa de website a EMA: <http://www.ema.europa.eu>

³⁶ Vezi ENTR/F/2/SF/jr (2009)D/89 Eudralex Volumul 2C - Regulatory Guidance; disponibil la adresa de website a CE <http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex>.

referitoare la modalitatea în care au fost luate în considerare erorile de medicație la elaborarea conceptului final al medicamentului.

În situația în care, în perioada post-autorizare, devine evidentă apariția de reacții adverse care decurg din erori de medicație, subiectul trebuie discutat în cadrul versiunii actualizate a PMR, cu propunerea de modalități de limitare a apariției unor astfel de erori.

În situația modificării formei farmaceutice sau a concentrației unui medicament, când este cazul, eroarea de medicație trebuie abordată ca problemă de siguranță în planul de reducere la minimum a riscurilor, trebuind discutate măsurile întreprinse de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru diminuarea posibilității de confuzie între versiunea anterioară și cea curentă a medicamentului. În mod similar, poate fi indicată discutarea activităților de reducere la minimum a riscului în cazul modificării formei de prezentare, mărimii ambalajului, căii de administrare sau caracteristicilor de eliberare a medicamentului.

În cazul în care medicamentul urmează să fie administrat cu ajutorul unui dispozitiv medical (încorporat sau nu), trebuie avute în vedere toate problemele de siguranță cu potențial de risc pentru pacient (funcționarea defectuoasă a dispozitivului medical).

V.B.8.6.5. PMR, Modulul SVI, Capitolul „Potențialul de utilizare în afara indicațiilor autorizate (off-label)”

Trebuie discutată posibilitatea de utilizare în afara indicațiilor autorizate (*off-label*). Aceasta se referă la situațiile de utilizare intenționată a medicamentului în scop medical, neconform cu cele specificate în versiunea autorizată a Informațiilor despre medicament. Situația prezintă relevanță deosebită în cazul în care medicamentul posedă o indicație restricționată la un subgrup de populație pentru o arie terapeutică sau în cazul interzicerii administrării medicamentului din considerente de siguranță. Trebuie avută în vedere probabilitatea utilizării în alte arii terapeutice.

Când este cazul, se pot utiliza date referitoare la folosirea efectivă în comparație cu folosirea conform indicațiilor aprobate pe alte piețe, precum și discutate implicațiile pentru autorizarea în UE.

V.B.8.6.6. PMR, Modulul SVI Capitolul „Aspecte specifice ale utilizării la populația pediatrică”

Acest capitol cuprinde aspecte referitoare la utilizarea pediatrică, neprezentate în modulul SIV al PMR.

Problematică identificată în planurile de investigație pediatrică

În acest cadru se prezintă detalii referitoare la recomandările de urmărire pe termen lung a problematicii de siguranță sau eficacitate privitor la utilizarea pediatrică, menționate în planul de investigație pediatrică.

În acest capitol trebuie clarificat dacă în modulul SVII al PMR s-au avut în vedere astfel de aspecte, precum și modalitatea în care s-a ținut cont de ele. Dacă în procesul de dezvoltare ulterioară, problema de siguranță s-a rezolvat, sau impactul acesteia nu mai este considerat a fi suficient pentru a justifica includerea ca problemă de siguranță, astfel de situații trebuie discutate și justificate.

La momentul formulării unei cereri pentru indicație pediatrică, trebuie avute în vedere propuneri de studii pediatrice pe termen lung, iar în cazul în care astfel de studii nu se consideră necesare, acest fapt trebuie justificat. În cazul în care indicația de utilizare la adulți o precede pe cea pentru uz pediatric, în toate registrele utilizate ca surse de date referitoare la utilizarea medicamentului în practica medicală curentă, trebuie să se evite criteriile de excludere asociate cu vârsta, astfel încât să se poată include potențialul de utilizare în afara indicațiilor autorizate la populația pediatrică.

Există situații în care problema de siguranță identificată în planul de investigație pediatrică poate fi aplicabilă întregului grup de populație aflat în tratament. În astfel de cazuri,

trebuie evaluată posibilitatea ca unele dintre activitățile de farmacovigilență și/sau de reducere la minimum a riscului din planul de investigație pediatrică să fie adecvate și extinse pentru întregul grup de populație. Pentru astfel de probleme de siguranță, acest capitol al PMR trebuie să cuprindă și detalii referitoare la modalitatea de abordare a aspectelor pediatrice specifice și de evaluare a tuturor recomandărilor din planul de investigație pediatrică.

Se poate face referință încrucișată la modulele SIV, SVII și SVII ale PMR.

Potențialul de utilizare pediatrică în afara indicațiilor autorizate („off-label”)

În cazul în care afecțiunea sau tulburarea, tratate sau prevenite, apare la populația pediatrică, iar medicamentul nu este autorizat pentru toate grupele de vârstă pediatrică, trebuie discutat potențialul de utilizare în afara indicațiilor autorizate la populația pediatrică pentru care nu există indicație terapeutică. Dat fiind faptul că, pentru opțiunile limitate de tratament, nu trebuie pornit de la prezumția că practicienii vor adera la indicația aprobată, este important să se discute posibilele probleme pediatrice specifice. Se recomandă discutarea utilizării efective în capitolul „Expunerea post-autorizare în afara studiilor” din modulul SV al PMR (vezi V.B.8.5.2.) și în Capitolul „Utilizarea post-autorizare la grupuri de populație care nu fac obiectul unor studii clinice” din modulul SV al PMR (vezi V.B.8.5.3.).

V.B.8.7. Modulul SVII al PMR: „Riscuri identificate și riscuri potențiale”

În cadrul acestui modul al PMR, sunt cuprinse informații referitoare la riscurile identificate și potențiale importante asociate cu utilizarea medicamentului. Trebuie incluse aici numai evenimentele/reacțiile adverse identificate și potențiale importante, interacțiunile identificate și potențiale importante cu alte medicamente, alimente și alte substanțe, precum și efectele importante de clasă farmacologică.

Dată fiind necesitatea luării în considerare a diferitor categorii suplimentare de riscuri în cazul medicamentelor pentru terapii avansate, pentru medicamentele din această categorie există o altă versiune a modulului SVII din PMR. Într-un PMR nu se prezintă decât o singură versiune a modulului SVII (fie capitolele VB8.7.1 - VB8.7.5, fie capitolele VB8.8.1 - VB8.8.3).

V.B.8.7.1. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Probleme de siguranță nou identificate”

Acesta cuprinde enumerarea problemelor de siguranță (riscuri potențiale și identificate importante) constatate de la ultima prezentare a PMR, discutate în continuare în capitolul corespunzător de mai jos. Indiferent de riscul important în cauză (identificat sau potențial) sau existența propunerilor de efectuare a unor studii noi sau activități de reducere la minimum a riscului (detaliate suplimentar în părțile corespunzătoare ale PMR), trebuie specificată sursa problemei de siguranță.

V.B.8.7.2. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Rapoarte de studii recente cu implicații asupra problemelor de siguranță”

În acest modul se includ rapoartele de studiu (fie intermediare, fie finale, din toate tipurile de studii), apărute de la ultimul PMR și care conțin rezultate cu impact semnificativ asupra unei probleme de siguranță existente. Concluziile trebuie incluse în celelalte capitole ale specificației de siguranță, după caz (de exemplu, modulele SII; capitolele V.B.8.7.3; V.B.8.7.4; V.B.8.7.5; modulele SVI și SVIII ale PMR).

V.B.8.7.3. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Detalii referitoare la riscurile importante identificate și riscurile potențiale rezultate din etapa de dezvoltare clinică și din experiența post-autorizare”

În acest capitol trebuie furnizate informații suplimentare referitoare la riscurile identificate și potențiale importante. Capitolul trebuie redactat concis, evitându-se aglomerarea de date în format tabular, listele de reacții adverse raportate din studiile clinice sau conținutul propus sau efectiv al punctului 4.8 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

Caracterul de risc important depinde de mai mulți factori, printre care impactul asupra pacientului individual, gravitatea riscului și impactul acestuia asupra sănătății publice (vezi și capitolul V.B.1).

În mod normal, în acest capitol se prezintă orice risc important clinic și menționat efectiv sau propus la punctul Contraindicații sau Atenționări și precauții din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP). În plus, se pot avea în vedere și riscurile care, deși de obicei sunt insuficient de grave pentru a necesita introducerea de atenționări sau precauții specifice, acestea apar totuși la o proporție semnificativă de populație tratată, afectează calitatea vieții persoanei tratate și pot avea consecințe grave în situația în care nu sunt tratate (ca, de exemplu, greața și vărsăturile severe apărute în cazul chimioterapiei).

Există medicamente (ca, de exemplu, plasturii transdermici) a căror înlăturare după utilizare poate constitui o problemă de siguranță, din cauza posibilității remanenței unor cantități semnificative de substanță activă în plasture, după folosire. Totodată, pot exista și probleme de impact asupra mediului în raport cu înlăturarea unui medicament având efecte nocive cunoscute asupra mediului, de exemplu în cazul substanțelor deosebit de periculoase pentru mediul acvatic și a căror trimitere în depozite de deșeuri este interzisă.

Prezentarea datelor referitoare la risc:

Când există informații, printre datele detaliate referitoare la risc trebuie cuprinse următoarele:

- frecvența;
- impactul asupra sănătății publice (grad de severitate și gravitate/reversibilitate/rezultate);
- impactul asupra fiecărui pacient (efectul asupra calității vieții);
- factorii de risc (inclusiv factorii care depind de pacient, doza, intervalul de risc, factorii contributivi sau sinergici);
- posibilitate de prevenire (i.e. predictibilitatea riscului, statutul factorilor de risc, identificați sau posibil de depistat precoce, cu diminuarea consecutivă a gravității);
- mecanism posibil;
- sursa/sursele dovezilor și soliditatea acestora.

Frecvența riscurilor identificate importante trebuie exprimată ținând cont de sursa datelor. În cazul medicamentelor aflate deja pe piață, rata de raportare, calculată pe baza raportului dintre numărul de evenimente/reacții adverse raportate spontan (la numărător) și datele referitoare la vânzări (la numitor), poate subestima rata de apariție a unei reacții adverse la o populație expusă, prin urmare ar trebui evitată. Dacă este necesar, frecvența corectă a riscului identificat important se stabilește întotdeauna pe bază de studii sistematice (de exemplu, studii clinice sau epidemiologice), în care se cunosc atât numărul de pacienți expuși la medicament, cât și numărul de pacienți la care s-au raportat riscurile identificate respective.

Numitorul trebuie exprimat în unități adecvate precum, de exemplu, numărul de pacienți sau unități de tipul pacient-timp ori unități echivalente (cure de tratament, prescripții etc.). Parametrul de frecvență utilizat trebuie precizat clar, de exemplu, proporția incidenței (unitatea „număr de pacienți” la numitor) sau rata incidenței (unitatea „pacienți-timp” la numitor). Intervalele de încredere trebuie și acestea indicate.

În cazul utilizării unității „pacient-timp”, se presupune că rata de risc este aproape constantă pe parcursul timpului de urmărire. În caz contrar, trebuie operată o împărțire pe categorii relevante, în care să se respecte criteriul constanței, aspect deosebit de important în cazul în care durata tratamentului constituie un factor de risc. Dacă este cazul, trebuie identificată perioada de risc major. Trebuie indicate ratele de incidență a riscului identificat pentru întregul grup de populație, precum și pentru categorii relevante de populație.

În ceea ce privește riscurile identificate importante, trebuie specificat excesul (incidența relativă în raport cu un anumit grup comparator). Intervalul până la apariția evenimentului trebuie rezumat cu ajutorul tehnicilor folosite în analizele de supraviețuire. Totodată, pentru

reprezentarea probabilității cumulative de apariție a unei reacții adverse în prezența unor evenimente concurente, se pot utiliza și rate de risc cumulativ.

În ceea ce privește riscurile potențiale, trebuie specificată incidența/prevalența de fond în cadrul grupului/grupurilor țintă de populație.

În cazul majorității PMR elaborate pentru un singur medicament, riscurile specifice unei anumite indicații sau forme farmaceutice, se pot trata de obicei ca probleme individuale de siguranță (de exemplu, administrarea intravenoasă accidentală poate constitui problemă de siguranță la un medicament, cu formele de administrare atât pe cale orală, cât și subcutanată).

La PMR care acoperă mai multe medicamente, acolo unde pot exista diferențe semnificative cu privire la riscurile identificate și potențiale pentru diferite medicamente, poate fi oportună clasificarea riscurilor, pentru clarificarea relației dintre riscul respectiv și medicamentul căruia îi este specific. Printre rubricile posibile se pot enumera următoarele:

- Riscuri asociate cu substanța activă

Acestea se referă la riscurile identificate sau potențiale importante, comune tuturor formelor farmaceutice, căilor de administrare și grupurilor țintă de populație. La cea mai mare parte dintre medicamente, este probabil ca majoritatea riscurilor să facă parte din această categorie.

- Riscuri asociate cu o anumită formă farmaceutică sau cale de administrare

Ca exemplu, se poate menționa un PMR pentru două medicamente, unul cu formă farmaceutică care se constituie în depozit intramuscular, iar celălalt cu formă farmaceutică pentru administrare pe cale orală. În mod evident, riscurile suplimentare asociate cu administrarea intravenoasă accidentală nu se aplică în raport cu medicamentul cu administrare pe cale orală.

- Riscuri asociate cu un grup țintă specific de populație

Populația pediatrică este un exemplu evident de grup țintă de populație la care pot exista riscuri suplimentare asociate cu dezvoltarea fizică, mentală și sexuală, lipsite de relevanță în cazul medicamentelor destinate exclusiv pacienților adulți.

- Riscuri asociate cu schimbarea clasificării pentru eliberare.

Repartizarea pe rubrici separate de riscuri identificate și riscuri potențiale trebuie avută în vedere numai în situația în care în mod evident riscurile nu se aplică anumitor medicamente, iar lipsa de separare ar crea confuzie.

V.B.8.7.4. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Interacțiuni identificate și potențiale, inclusiv interacțiuni aliment-medicament și între medicamente”

Interacțiunile farmacocinetice și farmacodinamice identificate și potențiale trebuie discutate atât referitor la tratamentele afecțiunii în cauză, cât și la medicațiile utilizate de obicei la grupul țintă de populație. În fiecare caz, trebuie prezentat un rezumat al dovezilor de interacțiune și al mecanismului posibil, iar riscurile potențiale pentru sănătate asociate cu diferitele indicații și grupuri de populație trebuie discutate. Interacțiunile relevante clinic trebuie incluse ca problemă de siguranță în modulul SVIII „Rezumatul problemelor de siguranță”, al PMR.

V.B.8.7.5. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Efecte farmacologice de clasă”

În acest capitol se discută riscurile importante necuprinse în modulul SVII al PMR „Detalii referitoare la riscurile importante identificate și riscurile potențiale rezultate din practica clinică și experiența post-autorizare” (de mai sus), dar considerate comune la nivelul clasei farmacologice. Discuția trebuie să facă referire la mecanism, impact (gravitate și durată), frecvența constatată la alte substanțe din aceeași clasă farmacologică sau similară.

Pentru riscurile incluse în capitolul SVII „Detalii referitoare la riscurile importante identificate și riscurile potențiale rezultate din practica clinică și experiența post-autorizare” (de mai sus) al PMR, în acest capitol al PMR sunt necesare numai frecvențele constatate în cazul medicamentului în cauză, comparativ cu cele identificate la alte substanțe din aceeași clasă farmacologică sau similară.

În cazul existenței unor dovezi conform cărora, un risc comun și altor medicamente din aceeași clasă farmacologică nu este considerat o problemă de siguranță la medicamentul în cauză, trebuie oferite și discutate detalii, precum și dovezile pe care se sprijină evaluarea respectivă.

V.B.8.8. Modulul SVII al PMR: „Riscuri identificate și riscuri potențiale - versiunea referitoare la medicamente pentru terapie avansată (MTA)”

Dată fiind natura acestora, medicamentele pentru terapii avansate (MTA) pot prezenta riscuri specifice, în mod obișnuit neaplicabile altor medicamente care nu sunt destinate terapiilor avansate (vezi Ghidul privitor la urmărirea siguranței și eficacității – Managementul riscului la medicamentele pentru terapii avansate)³⁷. Din acest motiv, în cazul MTA, în locul modulului SVII standard al PMR se face uz de prezenta versiune, specifică MTA.

În ciuda faptului că nu toate riscurile enumerate în capitolul V.B.8.8.3. sunt specifice exclusiv MTA sau aplicabile în cazul tuturor MTA, acestea sunt cele mai relevante, care trebuie avute în vedere.

V.B.8.8.1. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Probleme de siguranță nou identificate (MTA)”

În acest capitol se includ problemele de siguranță (riscuri identificate și potențiale, importante) constatate de la ultima depunere a PMR, acestea trebuind discutate în continuare în capitolul corespunzător, de mai jos. Indiferent dacă este vorba despre un risc identificat important sau despre unul potențial important, trebuie menționată sursa problemei de siguranță, precum și propunerea sau nu de noi studii sau activități de reducere la minimum a riscului (cu detalii suplimentare furnizate în secțiunile corespunzătoare ale PMR).

V.B.8.8.2. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Rapoarte de studii recente cu implicații asupra problemelor de siguranță (MTA)”

În acest modul se includ rapoartele de studii (fie cele intermediare, fie cele finale) apărute de la ultimul PMR și care conțin rezultate cu impact semnificativ asupra unei probleme de siguranță existente. Concluziile trebuie incluse în celelalte capitole ale specificației de siguranță, după caz (de exemplu, modulele SII; capitolul V.B.8.8.3; modulele SVI și SVII ale PMR).

V.B.8.8.3. Modulul SVII al PMR, Capitolul „Detalii referitoare la riscurile importante identificate și riscurile potențiale - versiunea referitoare la MTA”

În acest capitol se prezintă informații suplimentare referitoare la riscurile identificate și potențiale importante. Capitolul trebuie redactat selectiv, evitându-se aglomerarea de date în format tabular, listele de reacții adverse raportate în studiile clinice sau conținutul propus sau efectiv al punctului 4.8 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP).

Caracterul de risc important depinde de mai mulți factori, printre care impactul asupra pacientului, gravitatea riscului și impactul acestuia asupra sănătății publice.

În mod obișnuit, în acest capitol se prezintă orice risc important clinic și menționat efectiv sau propus la punctul Contraindicații sau Atenționări și precauții din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP). În plus, se pot avea în vedere și riscurile care, deși în mod normal sunt insuficient de grave pentru a necesita introducerea de atenționări sau precauții specifice, apar totuși la o proporție semnificativă de pacienți sau donatori, afectează calitatea vieții acestora, și lăsate netratate, pot avea consecințe grave.

³⁷ EMEA/149995/2008; disponibil la adresa de website a EMA: <http://www.ema.europa.eu>

Riscurile suplimentare specifice MTA care trebuie avute în vedere spre analiză sunt următoarele:

- riscuri pentru donatorii vii, ca de exemplu:
 - riscuri pentru donatorii vii din cauza afecțiunilor preexistente prelevării (de ex. imunosupresie, agenți citotoxici, factori de creștere);
 - riscuri pentru donatorii vii asociate cu procedurile chirurgicale/medicale utilizate în cursul sau ulterior prelevării, indiferent dacă țesutul a fost prelevat efectiv sau nu;
- riscuri pentru pacienți în raport cu caracteristicile de calitate ale medicamentului, în special:
 - speciile de origine și caracteristicile celulelor (și fluidele organice, biomaterialele, biomoleculele asociate) utilizate în fabricație și testele de siguranță efectuate;
 - caracteristicile vectorilor în cazul medicamentelor pentru terapie genică;
 - substanțele active biologic utilizate în fabricație (de ex. enzime, anticorpi, citokine, seruri, factori de creștere, antibiotice);
 - asigurarea calității și caracteristicile produsului finit în raport cu declarația referitoare la compoziție, stabilitate, activitate biologică și puritate referitor la proteinele nefiziologice și fragmentele acestora;
 - risc referitor la bolile transmisibile (de ex. virale, bacteriene, infecții și infestări parazitare, dar și boli maligne);
- riscuri pentru pacienți în raport cu stocarea și distribuția medicamentului, de exemplu:
 - riscuri asociate cu conservarea, refrigerarea și dezghețarea;
 - riscuri de întrerupere a lanțului rece sau a altor tipuri de condiții de temperatură controlată;
 - riscuri asociate cu stabilitatea medicamentului;
- riscuri pentru pacienți asociate cu procedurile de administrare, de exemplu:
 - substanțele active biologic utilizate în prepararea medicamentului anterior administrării (de ex. enzime, anticorpi, citokine, seruri, factori de creștere, antibiotice);
 - riscuri asociate cu pregătirea pacientului;
 - riscuri în raport cu procedurile medicale sau chirurgicale asociate (de ex. anestezie, perfuzie, transfuzie, implant, transplant sau alte metode de aplicare);
 - riscuri asociate cu urmărirea clinică (de ex. imunosupresia în calitate de co-medicație sau ca necesitate pentru tratarea complicațiilor, procedurile de diagnostic, spitalizarea);
 - riscuri asociate cu erorile sau abaterile de la procedurile standard de administrare a medicamentului (de ex. alte proceduri de administrare utilizate în cadrul diferitelor unități medicale/de diferiți practicieni, cu rezultate diferite);
- riscuri asociate cu interacțiunea medicament-pacient, ca de exemplu:
 - imunogenicitate nedorită și consecințele acesteia (inclusiv, de ex. anafilaxie, reacția grefă contra gazdă, respingerea grefei, reacțiile de hipersensibilitate, deficiențe de imunitate);
 - riscuri asociate cu modificarea atât intenționată cât și neintenționată a celulelor pacientului (apoptoză, modificări ale funcției, alterarea și/sau diferențierea creșterii, malignitate);
 - consecințe precoce și tardive ale localizării, grefării, diferențierii, migrării și proliferării;
 - riscuri asociate cu infectarea cu vectori utilizați în medicamentele pentru terapie genică (tip de vector, celule țintă, persistență, potențial de latență și reactivare, potențial de integrare a materialului genetic în genomul gazdă, expresia prelungită a transgenei, expresia modificată a genelor gazdei);
- riscuri asociate cu structuri, matrici și biomateriale (de ex. biodegradare, factori mecanici);
- riscuri asociate cu persistența medicamentului la pacient, de exemplu:

- disponibilitatea unor proceduri de asistență medicală de urgență sau antidoturi și riscurile acestora;
 - complicațiile tardive, în special malignitățile și auto-imunitatea;
 - considerații referitoare la impactul potențial asupra medicamentului exercitat de tratamentele tipice anterioare, simultane sau viitoare pentru diagnosticarea sau tratarea afecțiunii respective ori invers, la impactul medicamentului asupra acestor alte terapii (de ex. un tratament ulterior cu imunoglobulină poate afecta exprimarea genei introduse prin interacțiunea cu anticorpii);
- riscuri asociate cu administrarea repetată, ca de exemplu:
 - reacții de imunitate - anafilaxie, anticorpi neutralizanți;
 - riscuri asociate cu administrarea repetată sau proceduri chirurgicale repetate;
 - riscuri asociate cu contactul direct, de exemplu:
 - pe baza evaluării riscului pentru mediu, eliminarea virală și consecințele acesteia;
 - riscuri specifice părinte-copil, de exemplu:
 - riscul de integrare a transgenei în linia de germeni sau alte transformări genetice ale liniei de germeni;
 - transmiterea la făt (referitoare, de exemplu, la vectori, substanțe active biologic, celule, agenți infecțioși);
 - expunerea prin lapte a sugarilor la femeile care alăptează (de exemplu la vectori, substanțe active biologic, celule, agenți infecțioși).

V.B.8.9. Modulul SVIII al PMR: „Rezumatul problemelor de siguranță”

La finalul specificației de siguranță trebuie prevăzut un rezumat al problemelor de siguranță. Următoarele pot constitui o problemă de siguranță:

- risc identificat important;
- risc potențial important; sau
- informație absentă. (a se vedea Anexa I).

Trebuie menționată aici definiția ICH pentru problema de siguranță, și anume: un risc identificat important, risc potențial important sau informații lipsă importante, de subliniat fiind includerea calificativului „important” cu privire la lipsa de informații (vezi Anexa IV a Ghidului ICH-E2C (R2)). În Ghidul ICH-E2E (vezi Anexa IV) termenii „problemă de siguranță” și „temere din motive de siguranță” se utilizează alternativ, cel de al doilea termen având aceeași definiție ca în Ghidul ICH-E2C (R2).

Modificarea termenului utilizat în UE, în sensul folosirii termenului de „informații absente” în loc de „informații absente importante” referitor la acest concept dorește să evidențieze faptul că, în UE, autorizațiile de punere pe piață nu se pot acorda în caz de lacune inacceptabile (vezi articolul 12 al Regulamentului (CE) nr 726/2004, conform căruia cererea de autorizare pentru punere pe piață se respinge în cazul în care calitatea, siguranța sau eficacitatea nu sunt demonstrate corespunzător sau suficient).

La PMR care acoperă mai multe medicamente, între acestea pot exista diferențe semnificative cu privire la riscurile identificate și potențiale, din acest motiv, ca și în cazul prezentării riscurilor din modulul SVII al PMR, poate fi necesară subdivizarea rezumatului problemelor de siguranță în rubrici specifice de riscuri identificate importante, și respectiv, riscuri potențiale importante. Printre rubricile posibile se pot enumera următoarele:

- probleme de siguranță asociate cu substanța activă;
- probleme de siguranță referitoare la o anumită formă farmaceutică sau cale de administrare;
- probleme de siguranță asociate cu grupul țintă de populație;
- riscuri asociate cu trecerea la regim de eliberare fără prescripție medicală.

Împărțirea problemelor de siguranță pe rubrici trebuie să avută în vedere numai în cazul în care riscurile nu se aplică în mod evident anumitor medicamente, iar includerea pe o listă unică poate determina confuzii.

V.B.9. PMR, Partea a III-a: „Planul de farmacovigilență”

Scopul planului de farmacovigilență este discutarea modalității în care solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață își propune/planifică să identifice și/sau să caracterizeze riscurile identificate în specificația de siguranță. Prin aceasta se asigură un plan organizat privitor la:

- identificarea de noi probleme de siguranță;
- caracterizarea suplimentară a problemelor de siguranță cunoscute, inclusiv elucidarea factorilor de risc;
- cercetarea naturii reale sau nereale a unei probleme potențiale de siguranță;
- modalitatea de abordare a informațiilor absente.

Planul de farmacovigilență NU cuprinde acțiunile destinate reducerii, prevenirii sau diminuării riscurilor.

Planul de farmacovigilență trebuie elaborat pe baza problemelor de siguranță rezumate în modulul SVIII al specificației de siguranță din PMR. Din acest punct de vedere, se recomandă discutarea din timp între autoritățile competente și deținătorul/solicitantul autorizației de punere pe piață, în vederea identificării necesității de activități suplimentare de farmacovigilență precum și a activităților în sine. Este important de subliniat probabilitatea ca numai o parte dintre riscuri să fie previzibile, ceea ce determină importanța activității de detectare de semnal, componentă de rutină a activității de farmacovigilență în general, pentru identificarea de noi riscuri pentru toate medicamentele.

Activitățile de farmacovigilență se pot împărți în activități de farmacovigilență de rutină și suplimentare. Pentru fiecare problemă de siguranță, solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să alcătuiască o listă a activităților proprii de farmacovigilență preconizate în raport cu problema respectivă. Planul de farmacovigilență trebuie să fie proporțional cu riscurile asociate medicamentului. În cazul în care acțiunile de rutină de farmacovigilență sunt considerate suficiente pentru monitorizarea siguranței în perioada post-autorizare, fără necesitatea de acțiuni suplimentare (de exemplu, efectuarea de studii de siguranță), în dreptul problemei de siguranță în cauză trebuie făcută mențiunea „activități de rutină de farmacovigilență”.

V.B.9.1. PMR, Partea a III-a, Capitolul „Activități de rutină de farmacovigilență”

Activitățile de rutină de farmacovigilență sunt setul de activități necesare pentru îndeplinirea cerințelor legislative referitoare la farmacovigilență ale Legii 95/2006, republicată și ale Regulamentului (EC) nr. 726/2004.

Dosarul Standard al Sistemului de Farmacovigilență conține detalii referitoare la sistemul și procesele deținute de fiecare solicitant/deținător de autorizație de punere pe piață pentru realizarea acestei obligații. În PMR nu este necesară prezentarea unor astfel de detalii.

În anumite situații, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC), Comitetul pentru medicamente pentru uz uman (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) sau Grupul de coordonare pentru procedurile de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human, CMDh) pot formula recomandări referitoare la activitățile specifice de colectare, ordonare, evaluare și raportare spontană a rapoartelor de reacții adverse altele decât cerințele obișnuite activităților de farmacovigilență de rutină (vezi Modulul I). În cazul în care astfel de recomandări se referă la înregistrarea analizelor (inclusiv în format structurat) care ar face parte din practica clinică curentă aplicată pacientului la care se manifestă reacția adversă, această obligație este considerată tot de rutină. În astfel de situații, în partea atribuită activităților de

farmacovigilență de rutină din planul de farmacovigilență trebuie explicate modificările pe care solicitantul le va opera la activitățile de farmacovigilență de rutină, pentru aplicarea recomandărilor speciale ale PRAC, CHMP sau CMDh privitor la farmacovigilența de rutină.

Cu toate acestea, în cazul în care recomandarea se referă la transmiterea de probe de țesut sau de sânge pentru analiză în cadrul unui anumit laborator (de ex., pentru efectuarea unor teste de anticorpi), în afara practicii clinice „obișnuite”, acest fapt constituie activitate suplimentară de farmacovigilență.

Chestionare specifice de urmărire a reacțiilor adverse

În situația în care solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață are obligația sau intenționează să utilizeze chestionare specifice pentru obținerea de informații organizate privind reacțiile adverse de interes special raportate, în Anexa 7 a PMR trebuie incluse copii ale unor astfel de formulare, care trebuie prezentat la cerere. Pentru degrevarea profesioniștilor din domeniul sănătății, solicitanții/deținătorii de autorizație de punere pe piață sunt încurajați să utilizeze același tip de chestionare sau chestionare similare pentru aceleași reacții adverse.

Utilizarea chestionarelor specifice ca instrument de urmărire a reacțiilor adverse suspectate raportate este considerată activitate de farmacovigilență de rutină.

V.B.9.2. PMR, Partea a III-a, Capitolul „Activități suplimentare de farmacovigilență”

Activitățile suplimentare de farmacovigilență pot consta din efectuarea de studii non-clinice, studii clinice sau de studii non-intervenționale. În funcție de natura acestora, de măsura în care au fost caracterizate și de fezabilitatea studierii, în raport cu problemele de siguranță pot lipsi activitățile suplimentare de farmacovigilență asociate sau se pot prevedea mai multe astfel de activități. Solicitanții/deținătorii de autorizație de punere pe piață trebuie să evalueze situațiile care necesită întreprinderea de activități suplimentare de farmacovigilență. De exemplu, pentru un medicament destinat utilizării cronice, la momentul autorizării nu se pot prevedea decât date de urmărire pe termen relativ scurt. Urmărirea pe termen lung a pacienților din grupul de populație inclus în studiul clinic sau într-un studiu de cohortă poate furniza date suplimentare care să întărească încrederea în efectele pe termen lung ale medicamentului. În cazul unor date preclinice contradictorii (de ex., carcinogenicitate identificată în cadrul unei singure specii), poate fi necesară urmărirea pe termen lung a unei cohorte de pacienți pentru confirmarea absenței unui risc crescut de cancer la om. Un alt exemplu, în care se impun activități suplimentare de farmacovigilență îl constituie frecvența semnificativă în cadrul grupului/grupurilor țintă de populație a unui risc potențial la un anumit medicament, ceea ce îngreunează distincția între efectele medicamentului și incidența „normală”. În caz de dubii în ceea ce privește necesitatea activităților suplimentare de farmacovigilență, trebuie avută în vedere consultarea autorității competente.

De obicei, obiectivul/obiectivele activităților suplimentare de farmacovigilență diferă în funcție de problema de siguranță vizată. În ceea ce privește riscurile identificate și riscurile posibile importante, printre obiective se pot enumera măsurarea ratei de incidență în cadrul unui grup mai numeros de populație sau a unui alt grup de populație, a raportului sau a diferențelor între ratele de incidență față de un medicament de referință, analiza modalității de variație a riscului în funcție de doze și durate de expunere, identificarea factorilor de risc sau evaluarea unei asocieri cauzale. În cazul informațiilor absente, obiectivul poate fi pur și simplu investigarea posibilității de apariție a riscului sau confirmarea absenței riscului.

Pragul care declanșează investigarea suplimentară a unei probleme de siguranță depinde și de indicație, de grupul țintă de populație, precum și de impactul probabil asupra sănătății publice. De exemplu, în cazul problemelor de siguranță asociate cu vaccinurile, pragul de investigare poate fi inferior comparativ cu aceeași problemă apărută la un medicament utilizat în tratament paliativ al cancerului metastatic.

Indiferent dacă studiile au ca obiectiv identificarea și caracterizarea de riscuri, ori evaluarea eficienței activităților de reducere la minimum a riscului, studiile cuprinse în planul de farmacovigilență trebuie să se adreseze problemelor de siguranță indicate în specificația de

siguranță. Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să includă toate studiile prevăzute pentru abordarea problemei de siguranță sau evaluarea eficacității măsurilor de reducere la minimum a riscului, și anume toate studiile de siguranță desfășurate în perioada post-autorizare declanșate, gestionate sau finanțate de către deținătorii de autorizație de punere pe piață, în mod voluntar sau ca urmare a obligațiilor impuse de o autoritate competentă [REG Art. 10, Art. 10a(1)], Legea 95/2006, republicată, Art. 731, 733 (1), 735].

Se includ și studiile a căror efectuare este solicitată de alte autorități de reglementare (inclusiv din afara SEE), în vederea investigării unei anumite probleme de siguranță. Dacă este posibil, în cazul în care comercializarea se realizează de către solicitantul/deținătorul de autorizație de punere pe piață împreună cu un partener, studiile concepute pentru abordarea unei probleme specifice de siguranță declanșate, gestionate sau finanțate de către partener trebuie incluse în planul de farmacovigilență.

Dacă, la evaluarea protocolului, se consideră că studiul respectiv nu se concentrează în principal asupra unuia dintre obiectivele studiilor de siguranță post-autorizare (conform prezentării din Modulul VIII) sau ale studiilor de eficacitate post-autorizare, ori că studiul în cauză este puțin probabil să-și atingă scopul științific declarat, solicitantului/deținătorului autorizației de punere pe piață i se solicită modificarea acestuia sau eliminarea sa din planul de farmacovigilență, urmând să depună din nou PMR.

Studiile de farmacoepidemiologie menționate în planul de farmacovigilență trebuie concepute și efectuate conform prevederilor și legislației în vigoare în domeniu și recomandărilor Ghidului de bună practică de farmacoepidemiologie (GPP)³⁸ și ale Ghidului ENCePP privind Standardele metodologice în domeniul farmacoepidemiologiei³⁹. Pentru studiile efectuate la copii, trebuie consultat Ghidul privind desfășurarea activităților de farmacovigilență pentru medicamentele de uz pediatric⁴⁰. În ceea ce privește proiectarea și efectuarea de studii, se recomandă ferm solicitarea de consultanță științifică, fie în cadrul procedurii de consiliere științifică, fie, prin consultarea unor experți cunoscuți în domeniul respectiv. Chiar și în cazul discutării prealabile cu autoritățile competente, responsabilitatea în ceea ce privește valoarea științifică a protocolului de studiu revine în continuare solicitanților sau deținătorilor de autorizație de punere pe piață.

În Modulul XVIII se furnizează recomandări suplimentare privitor la efectuarea studiilor de siguranță desfășurate în perioada post-autorizare.

În cazul anumitor probleme de siguranță, pot fi necesare activități suplimentare de farmacovigilență, altele decât studiile de farmacoepidemiologie, ca, de ex. studii de farmacocinetică, studii clinice sau alte activități de investigare preclinică. Astfel de studii se efectuează cu respectarea prevederilor ghidurilor și legislație corespunzătoare.

Până la finalizarea studiului și depunerea la autoritățile competente a raportului final de studiu, în Anexa 6 a PMR trebuie prezentate protocoalele studiilor cuprinse în planul de farmacovigilență.

În ceea ce privește studiile efectuate drept condiție obligatorie, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună protocolul de studiu redactat în limba engleză, cu excepția studiilor desfășurate într-un singur stat membru care a solicitat efectuarea acestuia [Legea 95/2006, republicată, Art. 733]. Pentru alte studii, în cazul în care protocolul sau raportul de studiu este redactat în altă limbă, accesul la informațiile din studiu trebuie facilitat de către deținătorul de autorizație de punere pe piață prin includerea unei traduceri în limba engleză a

³⁸Societatea Internațională de Farmacoepidemiologie. Ghid de Bună Practică de Farmacoepidemiologie (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2005; 14 (8): 589-595; disponibil la adresa de website http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm

³⁹Ghidul ENCePP privind Standardele metodologice în domeniul farmacoepidemiologiei, EMA/95098/2010; disponibil la adresa <http://www.encepp.eu>

⁴⁰ EMEA/CHMP/PhVWP/235910/2005; disponibil la adresa http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulamentul/document_listing/document_listing_000087.jsp&mid=WC0b01ac0580025b90&jsenabled=true

titlului, a rezumatului protocolului de studiu și a rezumatului raportului final (vezi Modulul VIII.)

În Anexa 9 a PMR trebuie incluse rezumate foarte concise ale rapoartelor studiilor efectuate în cadrul activităților suplimentare de farmacovigilență. Impactul noilor date referitoare la profilul beneficiu-risc al medicamentului trebuie evaluat cu atenție, cu actualizarea în consecință a specificației de siguranță, a planului de farmacovigilență și a măsurilor de reducere la minimum a riscului.

V.B.9.2.1. Situații speciale în cadrul studiilor de siguranță efectuate în perioada post-autorizare

Capitolul de față trebuie interpretat în asociere cu Modulul VIII – Studii de siguranță efectuate în perioada post-autorizare.

a. Studii de măsurare a eficienței măsurilor de reducere la minimum a riscului

Prin definiție, studiile de siguranță desfășurate în perioada post-autorizare (Post-authorisation safety study, PASS) se referă la studii prin care se evaluează eficiența măsurilor de management al riscului. Astfel de studii trebuie incluse în planul de farmacovigilență, în dreptul fiecărei probleme specifice de siguranță, și prezentate detaliat în planul de reducere la minimum a riscurilor.

În Modulul XVI se furnizează recomandări suplimentare privitor la evaluarea eficienței măsurilor de reducere la minimum a riscului.

b. Studii de utilizare a medicamentelor

Uneori, în vederea monitorizării utilizării medicamentului la nivel național, în majoritatea cazurilor în contextul discuțiilor privind decontarea, autoritățile competente solicită efectuarea de studii de utilizare a medicamentului, care, deși nu au fost concepute în vederea colectării de date de siguranță, pot totuși furniza informații utile în ceea ce privește eficacitatea activităților de reducere la minimum a riscului, precum și caracteristicile demografice ale grupurilor țintă de populație.

În mod ideal, solicitările de studii de utilizare a medicamentului formulate de autoritățile competente naționale din unul sau mai multe state membre trebuie specificate în raportul preliminar al raportorului/statului membru de referință și incluse în planul de farmacovigilență. Cu toate acestea, există uneori situații în care astfel de studii se solicită post-autorizare, de către autorități neimplicate în procesul de autorizare a medicamentului. În astfel de situații, studiile trebuie incluse în proxima actualizare a PMR.

c. Studii comune

În cazul problemelor de siguranță care implică mai multe medicamente, în urma consultării cu PRAC, autoritatea competentă națională sau EMA încurajează deținătorii respectivi de autorizație de punere pe piață în vederea efectuării de studii comune de siguranță post-autorizare [Legea 95/2006, republicată, Art. 733 alin. (1), REG Art. 10a(1)]. Astfel de studii pot fi necesare și în cazul unui număr restrâns de pacienți (boli rare) sau al reacțiilor adverse rare. Acordul dintre deținătorii respectivi de autorizație de punere pe piață referitor la elaborarea protocolului unic de studiu și efectuarea studiului trebuie facilitat de către autoritatea competentă națională sau EMA. În situația în care PRAC decide impunerea efectuării aceluiași studiu de siguranță post-autorizare de către mai mulți deținători de autorizație de punere pe piață, iar deținătorii respectivi de autorizație de punere pe piață nu reușesc să ajungă la un acord referitor la un protocol comun într-un interval rezonabil de timp conform celor stabilite de PRAC, pe baza informației furnizate de PRAC, autoritatea competentă națională sau EMA, pot elabora fie un protocol de bază comun, fie aspectele esențiale ale protocolului, care trebuie puse în practică de către deținătorii respectivi de autorizație de punere pe piață, conform unui calendar stabilit în

cadrul solicitării. Astfel, efectuarea studiului devine condiție de autorizare de punere pe piață și trebuie să se reflecte în PMR.

În anumite situații, obligația de efectuare în comun a unor studii poate implica o singură substanță activă pentru care există mulți deținători de autorizație de punere pe piață.

d. Registre

Registrul este un sistem organizat, în care se utilizează metode observaționale pentru colectarea de date uniforme referitoare la anumite rezultate precizate în cadrul unui grup de populație definit prin manifestarea unei anumite boli, afecțiuni sau expuneri. Registrul se poate folosi ca sursă de date în vederea efectuării de studii. Înscrierea într-un registru se definește de obicei fie prin diagnosticarea unei boli (registru de boli), fie prin prescrierea unui medicament (registru de expunere).

În mod ideal, registrele trebuie să cuprindă un grup comparator, astfel încât registrul de boală este de obicei mai adecvat față de un registru limitat la un medicament. Cu toate acestea, în situația în care, în cadrul unui PMR convenit, un solicitant/deținător de autorizație de punere pe piață instituie un registru, protocolul acestuia permite înscrierea în registru a tuturor pacienților cărora li se prescrie substanța activă în cauză sau care suferă de aceeași boală, după caz. În lipsa unor considerente clare de natură științifică, înscrierea într-un registru nu trebuie condiționată de prescrierea unui medicament cu o anumită denumire inventată sau al unui anumit deținător de autorizație de punere pe piață, prevedere valabilă și în cazul medicamentelor biologice similare.

De obicei, în lipsa unor probleme prioritare de sănătate publică sau de ordin științific, care să determine includerea obligatorie într-un registru, refuzul includerii nu trebuie să constituie un motiv de respingere a accesului la medicament.

V.B.9.3. PMR, Partea a III-a, Capitolul „Planuri de acțiune referitoare la probleme de siguranță care impun cerințe suplimentare de farmacovigilență”

În ceea ce privește problemele de siguranță pentru care nu se prevăd decât activități suplimentare de farmacovigilență, planul de acțiune pentru fiecare problemă de siguranță trebuie prezentat conform următoarei structuri:

- problema de siguranță;
- acțiunea propusă/acțiunile propuse;
- obiectivele fiecărei acțiuni propuse (precizarea aspectelor problemei de siguranță pe care își propun să le caracterizeze);

Referitor la fiecare plan de acțiune se furnizează:

- detalii referitoare la fiecare acțiune:
 - etape;
 - repere (inclusiv date anticipate).

În Anexa 6 a PMR trebuie prezentate atât o listă a tuturor activităților suplimentare de farmacovigilență (cu titlul „Acțiuni propuse”), cât și versiunile finale sau de proiect ale protocoalelor tuturor studiilor oficiale. Totodată, când este cazul, solicitanții/deținătorii de autorizație de punere pe piață trebuie să se conformeze și cerințelor detaliate în Modulul VIII. În situația în care se are în vedere elaborarea unui protocol de studiu epidemiologic, se recomandă introducerea de referiri atât la Ghidul ENCePP privind standardele metodologice în domeniul farmacoepidemiologiei⁴¹, cât și la Lista de verificare ENCePP pentru protocolul de studiu⁴².

V.B.9.4. PMR, Partea a III-a, Capitolul „Tabel rezumativ al activităților suplimentare de farmacovigilență”

⁴¹ „Ghidul ENCePP privind standardele metodologice în domeniul farmacoepidemiologiei” EMA/95098/2010; disponibil la adresa <http://www.encepp.eu>

⁴² „Lista de verificare ENCePP pentru protocolul de studiu”, EMEA/540136/2009; disponibil la adresa <http://www.encepp.eu>

Planul de farmacovigilență prezintă activitățile de farmacovigilență prevăzute în vederea identificării și caracterizării riscurilor asociate cu utilizarea medicamentului. Unele dintre acestea pot fi impuse drept condiție de autorizare pentru punere pe piață, de obicei fie din cauză că sunt esențiale pentru raportul beneficiu/risc al medicamentului, fie deoarece constituie obligații specifice în contextul APP acordate în situații excepționale. În cazul în care obligația constă în efectuarea unui studiu de siguranță post-autorizare non-intervențional, acesta va fi supus supravegherii conform prevederilor art. 848-852 ale Legii 95/2006, republicată, iar modelul și conținutul sunt cele specificate în măsurile de implementare ale Comisiei Europene.

Planul de farmacovigilență include și studii efectuate sau finanțate de către deținătorul autorizației de punere pe piață pentru abordarea anumitor probleme de siguranță, cuprinzând astfel și studii care nu constituie o obligație în sensul de mai sus. Aflate în desfășurare sau preconizate, astfel de studii pot fi fost cerute de alte autorități de reglementare ori de către CHMP sau pot fi propuse de solicitantul/deținătorul de autorizație de punere pe piață și convenite cu CHMP în cadrul planului de farmacovigilență. Acestea se pot efectua și în vederea evaluării eficienței activităților de reducere la minimum a riscului.

În sfârșit, planului de farmacovigilență îi revine și un rol în prezentarea de ansamblu a studiilor care, deși nu fac parte din planul convenit oficial de identificare și caracterizare a anumitor probleme specifice de siguranță, trebuie aduse la cunoștința raportorului, a statului membru de referință sau a unei autorități competente naționale. În mod tipic, autoritățile competente naționale solicită efectuarea unor astfel de studii în perioada post-autorizare în vederea decontării (ca, de exemplu, studiile de utilizare a medicamentului)

Tabelul rezumativ al planului de farmacovigilență trebuie să clarifice, pentru toate părțile interesate, apartenența fiecărei activități din planul de farmacovigilență la o categorie, și anume:

1) Obligație impusă în conformitate cu prevederile Legii 95/2006, republicată, Art. 708/709 și Art. 731/733, prevăzută drept condiție de autorizare;

2) Obligație specifică în cadrul unei APP eliberate în situații excepționale. Aceste studii sunt menționate și în Anexa II a autorizației de punere pe piață (sau a echivalentului național);

3) Solicitate în vederea investigării unei probleme de siguranță în PMR sau a evaluării eficienței activităților de reducere la minimum a riscului;

4) Alte studii efectuate de DAPP, care pot furniza informații de siguranță, dar care nu sunt considerate de importanță deosebită pentru investigarea unei probleme de siguranță sau pentru evaluarea eficienței activităților de reducere la minimum a riscului.

Table V.2: Caracteristici ale diferitelor activități de farmacovigilență

	Tip de activitate	In Anexa II a Opiniei (numai pentru CAPs**) CAP)	Categorie în tabelul rezumativ al activităților FV	Statut	Supervizare cf. art. 848 din Legea95/2006 republicată	Supervizare cf. art. 849-852 din Legea95/2006 republicată
Studiu de siguranță post-autorizare impus	„Intervențional”**	X	1	Obligativ; nerespectare posibilă de sancțiune		
	Non-intervențional	X	1	Obligativ; nerespectare posibilă de sancțiune	X	X

Obligație specifică	„Intervențional”**	X	2	Obligativ; nerespectare posibilă de sancțiune		
	Non-intervențional	X	2	Obligativ; nerespectare posibilă de sancțiune	X	X
Obligativ	„Intervențional”**		3	Aplicabil prin lege		
	Non-intervențional		3	Aplicabil prin lege	X	
Declarat	„Intervențional”**		4	Neimplementat		
	Non-intervențional		4	Neimplementat	X	

*Studiilor clinice intervenționale li se aplică cerințele Directivei 2001/20/CE. Studiile non-clinice intervenționale intră sub incidența prevederilor legislative și de etică referitoare la protecția animalelor de laborator precum a Regulilor de bună practică de laborator, după caz.

** CAPs – Centralised authorisation Products – Medicamente autorizate prin procedură centralizată

În ceea ce privește activitățile din categoriile 1-3, se recomandă utilizarea următorului tabel:

Descrierea activității	Repere (pot fi mai multe pentru aceeași activitate)	Termen (pot fi mai multe pentru aceeași activitate)

În ceea ce privește activitățile din categoria 4, se recomandă utilizarea următorului tabel:

Descrierea activității	Data anticipată de obținere a rezultatelor

V.B.10. PMR, Partea a IV-a: „Planuri de studii de eficacitate efectuate în perioada post-autorizare”

Eficacitatea, așa cum a fost evaluată la momentul autorizării, se bazează pe studii clinice, care, prin natura lor, sunt de durată relativ limitată (de obicei, între 6 luni – 3 ani). Pentru ca medicamentul să fie autorizat, raportul beneficiu (eficacitatea medicamentului) - risc trebuie să fie pozitiv.

În ciuda recunoașterii faptului că, în perioada post-autorizare, se identifică multe riscuri, există prezumția implicită că eficacitatea se menține relativ constant în timp, lucru nu întotdeauna valabil.

În cazul majorității medicamentelor, în perioada post-autorizare nu este necesară desfășurarea de studii de eficacitate. Cu toate acestea pot exista situații de variație în timp a nivelului de eficacitate, precum și pacienți la care prezumția constanței nivelului de eficacitate poate fi invalidată și pentru care să fie nevoie de date de eficacitate pe perioadă mai îndelungată.

Reglementările din domeniul medicamentelor pediatrie (Regulamentul (EC) nr. 1901/2006)⁴³

și medicamentelor pentru terapii avansate (Regulamentul (EC) nr. 1394/2007)⁴⁴ constituie baza legală și precizează necesitatea pentru urmărirea eficacității pe termen lung, ca parte integrantă a procesului de supraveghere în perioada post-autorizare pentru anumite medicamente:

- cereri de autorizare pentru punere pe piață, care include o indicație pediatrică;
- cereri de adăugare a unei indicații pediatrie la o autorizație existentă de punere pe piață;
- cerere de autorizare de punere pe piață pentru utilizare pediatrică;
- medicamente pentru terapii avansate.

În plus, art. 10a(1) din Regulamentul (EC) nr. 726/2004 și art. 731 alin. (1) lit. f) și art. 733 alin. (1) din Legea 95/2006, republicată constituie baza legală pentru a solicita efectuarea de studii de eficacitate în perioada post-autorizare în cazul în care există un dubiu referitor la eficacitatea unui medicament, a cărui soluționare nu este posibilă decât după punerea medicamentului pe piață, sau în situația în care informațiile referitoare la afecțiunea respectivă ori metodologia clinică utilizată pentru cercetarea eficacității indică necesitatea unei reevaluări semnificative a datelor de eficacitate rezultate din evaluările anterioare.

Necesitatea efectuării de studii de eficacitate post-autorizare se referă exclusiv la indicația curentă /indicațiile curente și nu la studii de cercetare a unor indicații suplimentare.

V.B.10.1. PMR, Partea a IV-a, Capitolul „Rezumatul datelor de eficacitate existente”

În contextul studiilor de eficacitate propuse spre desfășurare în perioada post-autorizare și al rezumatului PMR, trebuie prezentat un rezumat al eficacității medicamentului, a studiilor și criteriilor pe care s-au bazat acestea. În cazul în care PMR este comun pentru mai multe medicamente, informația trebuie prezentată separat, pentru fiecare medicament, astfel încât să faciliteze extragerea pentru modulul dedicat rezumatului PMR. În mod similar, pentru medicamentele cu indicații multiple, trebuie să existe rezumate ale eficacității fiecărei indicații.

Rezumatul eficacității (maximum 1 pagină per indicație/grup de populație) trebuie redactat în limbaj de nespecialitate și să vizeze următoarele:

- standardele curente de tratament;
- locul medicamentului în arsenalul terapeutic (adică de primă linie, recidivă etc.);
- indicarea pe scurt a standardului față de care s-a evaluat medicamentul;
- numărul de pacienți incluși în studii pivot și regimuri de tratament;
- rezultatele în limbaj de nespecialitate;

Pe scurt, trebuie discutate următoarele aspecte, prezentându-se totodată și o evaluare a necesității efectuării de studii suplimentare post-autorizare:

- soliditatea criteriilor finale de la baza evaluării eficacității;
- aplicabilitatea datelor de eficacitate la toți pacienții din grupul țintă de populație;
- factorii care pot afecta eficacitatea medicamentului în practica medicală;
- variabilitatea beneficiilor tratamentului pentru diferite subgrupuri de populație.

În ceea ce privește actualizările PMR, trebuie menționate toate datele ulterioare cu impact asupra eficacității, impactul respectiv asupra beneficiilor medicamentului trebuind comentat.

⁴³ Regulamentul (EC) No 1901/2006 al Consiliului și Parlamentului European din 12 Decembrie 2006 privind medicamentele pentru uz pediatric.

⁴⁴ Regulamentul (EC) No 1394/2007 al Consiliului și Parlamentului European din 13 Noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapii avansate.

V.B.10.2 Tabele de studii de eficacitate desfășurate în perioada post-autorizare

În acest capitol se introduce un tabel rezumativ care să ofere o prezentare de ansamblu a studiilor planificate, împreună cu termenele, reperele și protocoalele (versiune finală sau de proiect) acestor studii incluse în Anexa 8 a PMR.

În această parte a PMR trebuie incluse și studiile de eficacitate care constituie obligație specifică și/sau condiție de autorizare pentru punere pe piață.

Trebuie subliniată posibilitatea Comisiei de a adopta acte delegate referitoare la situațiile care necesită efectuarea de studii de eficacitate, EMA având obligația adoptării de recomandări științifice referitoare la studiile de eficacitate efectuate în perioada post-autorizare.

Studii de eficacitate impuse ca obligație și/sau condiție de autorizare pentru punere pe piață:

Descrierea studiului	Repere <i>(pot fi mai multe pentru aceeași activitate)</i>	Termen <i>(pot fi mai multe pentru aceeași activitate)</i>

Alte studii de eficacitate:

Descrierea studiului	Repere <i>(pot fi mai multe pentru aceeași activitate)</i>	Termen <i>(pot fi mai multe pentru aceeași activitate)</i>

V.B.11. PMR, Partea a V-a: „Măsuri de reducere la minimum a riscului”

Pe baza specificației de siguranță, solicitantul/deținătorul de autorizație de punere pe piață trebuie să evalueze ce activități de reducere la minimum a riscului sunt necesare pentru fiecare problemă de siguranță. În planul de reducere la minimum a riscurilor trebuie furnizate detalii referitoare la măsurile de reducere la minimum a riscului care urmează să se aplice în vederea reducerii riscurilor asociate cu fiecare problemă de siguranță. Specificarea de recomandări precise referitoare la activitățile concrete de reducere la minimum pentru fiecare situație nu este posibilă deoarece fiecare problemă de siguranță trebuie analizată individual, iar natura măsurii depinde de gradul de severitate a riscului, de contextul în care se aplică, de indicație, formă farmaceutică și de grupul țintă de populație. În plus, aceleași probleme de siguranță i se pot adresa mai multe măsuri de reducere la minimum a riscului.

În ceea ce privește substanțele active, în cazul medicamentelor cu indicații sau grupuri țintă de populație substanțial diferite, poate fi indicată elaborarea câte unui plan de reducere la minimum a riscurilor specifice fiecărui medicament. Printre exemplele de situații în care se recomandă planuri multiple de reducere la minimum a riscurilor se pot enumera:

- substanță activă prezentă în medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală cât și fără prescripție medicală;
- medicamente care prezintă riscuri majore și medicamente ale căror indicații vizează mai multe domenii de expertiză medicală. În acest ultim caz, nevoile educaționale pot fi diverse și

distincte, variind în funcție de domeniul medical. De exemplu, utilizarea unei substanțe active care determină prelungirea semnificativă a intervalului QT nu ar necesita elaborarea și distribuirea de materiale educaționale pentru explicarea implicațiilor acesteia și a interacțiunilor cu alte medicamente, dacă substanța respectivă ar fi destinată utilizării exclusive de către cardiologi și în condiții de spitalizare. Pentru aceeași substanță însă, un astfel de material educațional poate fi necesar dacă este destinată folosirii în practica de medicină generală sau în chirurgia ortopedică, domenii în care este puțin probabil ca medicii prescriptori să posede astfel de cunoștințe de specialitate;

- substanțe active cu riscuri majore și care diferă în funcție de grupul țintă de populație.

Activitățile de reducere la minimum a riscului pot consta din măsuri de rutină (de ex., măsuri asociate cu etichetarea medicamentului autorizat la nivel național) sau măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului (de ex. comunicările către profesioniștii din domeniul sănătății/ materialele educaționale/ sistemele de distribuție controlată). Pentru toate activitățile de reducere la minimum a riscului trebuie prevăzute obiective clar identificabile.

Toate măsurile de reducere la minimum a riscului trebuie analizate la intervale regulate, iar eficiența acestora trebuie evaluată (vezi V.B.11.4).

În Modulul XVI se oferă detalii referitoare la măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului și la evaluarea eficienței măsurilor de reducere la minimum a riscului în general.

V.B.11.1. PMR, partea a V-a, Capitolul „Activități de rutină pentru reducerea la minimum a riscului”

Activitățile de rutină de reducere la minimum a riscului sunt cele care se aplică fiecărui medicament în raport cu:

- rezumatul caracteristicilor produsului;
- etichetarea;
- prospectul;
- mărimea/mărimile de ambalaj;
- regimul de eliberare a medicamentului.

Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospectul sunt instrumente importante de reducere la minimum a riscului, deoarece constituie o modalitate controlată și standardizată de informare a practicienilor din domeniul sănătății și pacienților cu privire la medicament. Ghidul privind Rezumatul caracteristicilor produsului⁴⁵ conține recomandări referitoare la modalitatea de prezentare a informațiilor. Conform celor discutate în capitolul V.B.8.6.4., designul ambalajului și chiar forma farmaceutică în sine pot deține un rol important în prevenirea erorilor de medicație.

a. Mărimea ambalajului

Dat fiind faptul că pentru un medicament se autorizează fiecare mărime de ambalaj, planificarea numărului de „unități de dozare” și a gamei disponibile de mărimi de ambalaj se poate considera o formă de activitate de rutină de management al riscului. Teoretic, ținerea sub control a numărului de „unități de dozare” trebuie să implice consultarea periodică de către pacient a unui profesionist din domeniul sănătății, crescând oportunitatea de efectuare de analize și reducând intervalul în care nu este verificată starea de sănătate a pacientului.

În cazuri extreme, în încercarea de a asocia eliberarea unei prescripții medicale de prezentarea la un control, se poate avea în vedere și punerea dozelor la dispoziția pacientului într-o singură mărime de ambalaj.

Mărimile reduse de ambalaj pot fi și acestea utile, mai ales în cazul în care se consideră că supradozarea constituie un risc major sau este necesar controlul posibilității de pătrundere a medicamentelor în rândul publicului în general.

⁴⁵ http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_ghidulline_rev2_en.pdf

b. Regimul legal

Tuturor medicamentelor de pe piața UE li s-a atribuit un anumit regim de prescriere și eliberare, care permite controlul asupra condițiilor de prescriere și eliberare a medicamentelor, o modalitate prin care se pot reduce riscurile asociate cu utilizarea corectă sau greșită a acestora. Acest obiectiv se poate realiza prin controlul condițiilor de prescriere sau de eliberare a medicamentului către pacient.

La acordarea autorizației de punere pe piață, aceasta trebuie să cuprindă detalii referitoare la condițiile sau restricțiile impuse asupra eliberării sau utilizării medicamentului, inclusiv condițiile de disponibilitate a medicamentului către pacienți, pentru astfel de condiții folosindu-se de obicei termenul de „regim legal” al medicamentului. În mod tipic, se includ informații referitoare la regimul de eliberare (pe bază de prescripție medicală sau nu), existând și posibilitatea impunerii de restricții cu privire la mediul în care se poate administra medicamentul (de ex. în spital, vezi mai jos) sau de către cine poate fi prescris (de ex. medic specialist).

În ceea ce privește medicamentele eliberate exclusiv pe bază de prescripție medicală, condiții suplimentare se pot impune prin clasificarea medicamentelor în categoria celor eliberate exclusiv pe bază de prescripție medicală restricționată, fie a celor cu prescripție medicală specială.

Prescripție medicală restrânsă

Astfel de prescripții se pot utiliza pentru controlul persoanelor care pot iniția tratamentul, prescrierii medicamentului și a contextului în care se poate elibera sau folosi medicamentul. Conform legislației UE, includerea medicamentelor în categoria celor eliberate pe bază de prescripție medicală restrânsă se face ținând cont de următorii factori:

a) Fie din cauza caracteristicilor sale farmaceutice sau a noutății sale, fie în interesul sănătății publice, medicamentul este rezervat pentru tratamentele care nu se pot administra decât în condiții de spitalizare;

b) Medicamentul se utilizează pentru tratarea afecțiunilor care nu se diagnostichează decât în condiții de spitalizare sau în cadrul unor unități medicale dotate corespunzător, deși administrarea efectivă și urmărirea se pot desfășura în afara acestora; ori

c) Medicamentul este destinat pacienților din ambulatoriu, însă poate determina reacții adverse foarte grave, ceea ce impune prescrierea de către specialist și supraveghere specială pe tot parcursul tratamentului [Legea 95/2006, republicată Art. 793 alin (3)]

La cererile de autorizare de punere pe piață prin procedură centralizată, responsabil de desemnarea regimului legal al medicamentului este CHMP, care face recomandări Comisiei în această privință. Cu toate că stabilirea regimului legal al medicamentului nu poate fi folosită direct de către solicitantul de autorizare pentru punere pe piață cu scopul reducerii riscurilor, acesta poate solicita autorității competente să aibă în vedere un anumit regim de eliberare, indicat în RCP.

Cu toate acestea, din cauza diversității definițiilor pentru termenul de „specialist” printre statele membre, în practică, se folosește sintagma menționată la pct. 4.2 al Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP), și anume: „tratament administrat de un medic cu experiență în tratarea <denumirea bolii>”. Deși, în practică, prin restrângerea utilizării medicamentului se poate asigura prescrierea consecventă de către specialist, utilizarea acestei măsuri trebuie evaluată în raport cu inconvenientul pentru pacienți determinat de necesitatea prezentării la spital pentru fiecare prescriere. Totodată, se impune atenție și în situația în care se analizează care este mediul indicat pentru administrarea medicamentului în condiții de siguranță. De exemplu, și termenul „clinică” are conotații diferite în funcție de țară. Din acest considerent, se recomandă mai curând specificarea tipului de echipament necesar decât locul în care este indicată administrarea, ca de exemplu formularea „a se utiliza într-un mediu în care este disponibil echipament de resuscitare”.

Prescripție medicală specială

În ceea ce privește categoria de medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală specială, trebuie avuți în vedere următorii factori:

a) Medicamentul conține, într-o cantitate care nu este exceptată, o substanță clasificată ca substanță narcotică sau psihotropă, în înțelesul convențiilor internaționale în vigoare, precum convențiile Organizației Națiunilor Unite din 1961 și 1971; sau

b) 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

c) Medicamentul conține o substanță care, din cauza noutății sau a proprietăților sale, poate fi considerată ca aparținând categoriei prezentate la pct. b) [Legea 95/2006, republicată Art. 793 alin (2)], ca măsură de precauție.

Clasificarea pentru eliberare la nivel de stat membru

În statele membre în care se permite adaptarea la situația națională a clasificărilor generale prezentate mai sus, există posibilitatea aplicării de sub-categorii suplimentare, determinând astfel variații de definiție și deci de implementare în statele în care se utilizează sub-categorii.

În ciuda faptului că majoritatea problemelor de siguranță se pot aborda corespunzător prin activități de rutină de reducere la minimum a riscului, există riscuri pentru care activitățile de rutină respective sunt insuficiente, necesitând întreprinderea unor activități suplimentare de reducere la minimum a riscului.

V.B.11.2. PMR, Partea a V-a, Capitolul „Activități suplimentare de reducere la minimum a riscului”

Activitățile suplimentare de reducere la minimum a riscului sunt alte măsuri de reducere la minimum a riscului decât cele de rutină, enumerate mai sus. Activitățile suplimentare de reducere la minimum a riscului se propun numai în situația în care sunt esențiale pentru utilizarea medicamentului în condiții de eficacitate și siguranță și trebuie să se bazeze pe informații științifice, fiind elaborate și aplicate de persoane cu calificare corespunzătoare. În cazul în care se propun activități suplimentare de reducere la minimum a riscului, acestea trebuie să fie detaliate, iar necesitatea acestora trebuie justificată.

Multe instrumente suplimentare de reducere la minimum a riscului se bazează pe comunicări al căror scop este accentuarea informației prezentate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și Prospect. Orice material de comunicare trebuie să fie concentrat clar pe obiectivele acțiunilor de reducere la minimum a riscului și să nu se confunde sau combine cu materiale promoționale destinate campaniilor de marketing.

În Modulul XVI se furnizează prezentări și recomandări detaliate referitoare la utilizarea măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului.

În activitatea de elaborare a propunerilor de activități de reducere la minimum a riscului, este esențială implicarea specialiștilor/expertilor adecvați. Totodată, în situația în care există probabilitatea ca anumite activități de reducere la minimum a riscului să necesite adaptare la diferitele sisteme de sănătate din diferite state membre, solicitanților/deținătorilor de autorizații de punere pe piață li se recomandă discutarea cât mai precoce posibil cu autoritățile competente respective a planurilor de reducere la minimum a riscurilor. În ceea ce privește măsurile foarte complexe de reducere la minimum a riscului, poate fi indicată contactarea autorităților competente din țările în care se preconizează punerea medicamentului pe piață, fie înainte de transmiterea propunerilor de acțiuni de reducere la minimum a riscului, fie în cursul procedurii de evaluare. Unde există posibilitatea și este adecvat, propunerile de activități de reducere la minimum a riscului care vor implica probabil pacienții și profesioniștii din domeniul sănătății trebuie discutate cu reprezentanți ai acestora.

Comitetul de evaluare a riscului în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) este organismul mandatat pentru evaluarea Planurilor de

management al riscului. PRAC formulează recomandări referitoare la conținutul PMR, la caracterul adecvat al activităților de farmacovigilență propuse precum și al măsurilor de reducere la minimum a riscului propuse. Pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată, în planul de reducere la minimum a riscurilor nu se permite decât introducerea măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscului recomandate de PRAC și ulterior agreeate de către CHMP, celelalte activități considerate neesențiale pentru utilizarea medicamentului în condiții de eficacitate și siguranță trebuind eliminate, urmând ca, anterior formulării Opiniei de către CHMP, să se depună o versiune actualizată a PMR. Odată agreeate de către Comisia Europeană, activitățile suplimentare de reducere la minimum a riscului devin condiție de autorizare pentru punere pe piață, aspectele esențiale detaliindu-se în Anexa II a deciziei comisiei și, în mod excepțional dacă este cazul, o decizie a comisiei emisă în conformitate cu Art. 886 din Legea 95/2006, republicată, poate fi adresată statelor membre pentru implementarea unor anumite condiții. Când este necesar, în anexele 10 și 11 ale PMR se prezintă detalii complete ale activităților suplimentare de reducere la minimum a riscului (inclusiv machete).

Materiale educaționale

Materialele educaționale trebuie să fie lipsite de caracter promoțional. Pentru conceperea și redactarea materialelor educaționale se recomandă consultarea unor experți în comunicare, pacienți și profesioniști din domeniul sănătății, în anumite situații, când este cazul, recomandându-se totodată și testarea acestora anterior lansării prin proiecte pilot.

Pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată, este necesar avizul CHMP referitor la aspectele esențiale care trebuie incluse în materialul educațional. Odată agreeate de către Comisia Europeană, acestea urmează să devină condiție de autorizare pentru punere pe piață. Versiunea finală a materialelor educaționale trebuie aprobată de către autoritatea competentă națională de pe teritoriul statului în care se utilizează, aceasta verificând includerea în material a aspectelor esențiale, caracterul corespunzător al formei și modelului de prezentare, precum și lipsa aspectelor promoționale.

Din considerente de sănătate publică și pentru evitarea posibilității de confuzie în rândul pacienților, autoritatea competentă poate cere solicitanților/deținătorilor de autorizație de punere pe piață pentru aceeași substanță activă să elaboreze materiale educaționale cât se poate de asemănătoare în ceea ce privește organizarea, conținutul, culoarea și modelul. Această obligație se poate aplica și altor materiale destinate pacienților, precum cardurile de alertă și celor de monitorizare a pacientului. Din acest motiv, solicitanților/deținătorilor de autorizație de punere pe piață li se recomandă ferm să evite utilizarea în materialele educaționale a logo-ului companiei sau a altor materiale brevetate sau cu marcă.

În Modulul XVI se furnizează recomandări detaliate privitor la măsurile suplimentare de reducere la minimum a riscului.

V.B.11.3. Formatul planului de reducere la minimum a riscului/riscurilor

Trebuie abordată fiecare problemă de siguranță identificată în rezumatul specificației de siguranță. În cazul în care nu se propun activități de reducere la minimum a riscului, în dreptul obiectivului respectiv trebuie făcută mențiunea „nu există propuneri”.

Pentru fiecare problemă de siguranță trebuie furnizate următoarele informații:

- Obiectivele activităților de reducere la minimum a riscului
- Activități de rutină de reducere la minimum a riscului;
- Activități suplimentare de reducere la minimum a riscului (dacă există), obiectivele fiecăreia și justificarea necesității;
- Modalitatea de evaluare a eficienței fiecărei activități/sau tuturor activităților de reducere la minimum a riscului în ceea ce privește îndeplinirea obiectivelor declarate;
- Ținta propusă pentru reducerea la minimum a riscului, cu alte cuvinte criteriile de succes;
- Repere pentru evaluare și raportare.

Pentru activități de rutină de reducere la minimum a riscului, trebuie prezentat textul propus în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), ca atare sau în formă prescurtată, însoțit de detalii cu privire la alte activități de rutină propuse pentru reducerea la minimum a riscului, referitoare la respectiva problemă de siguranță. În cazul medicamentelor pentru care există mai multe autorizații de punere pe piață (în state membre diferite), cu texte diferite ale RCP, poate fi indicată comentarea diferențelor dintre textele utilizate în statele membre respective.

V.B.11.4. PMR, Partea a V-a, Capitolul „Evaluarea eficienței activităților de reducere la minimum a riscului”

Măsurile de reducere la minimum a riscului se definesc ca intervenții în domeniul sănătății publice destinate prevenirii sau reducerii probabilității de apariție a reacțiilor adverse asociate cu expunerea la medicament, sau reducerii gravității/impactului acestora asupra pacientului în cazul manifestării reacțiilor adverse. În ghidurile de bună practică de farmacovigilență, termenii „măsuri de reducere la minimum a riscului” și „activități de reducere la minimum a riscului” se utilizează practic ca sinonime.

Pentru asigurarea reducerii la minimum a incidenței/gravității reacțiilor adverse și, prin urmare, pentru optimizarea raportului global beneficiu-risc, succesul activităților de reducere la minimum a riscului în realizarea obiectivelor respective trebuie evaluat de-a lungul ciclului de viață al medicamentului.

În situația actualizării PMR, în planul de reducere la minimum a riscurilor trebuie introdusă o evaluare a impactului activităților de reducere la minimum a riscului, atât a celor de rutină cât și/sau a celor suplimentare, după caz. Dacă este cazul/sunt relevante, astfel de informații se pot prezenta stratificat, pe regiuni. Când există, trebuie incluse și rezultatele studiilor de evaluare a impactului sau cele ale altei/altor evaluări oficiale a activităților de reducere la minimum a riscului. În cadrul acestei evaluări critice, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să formuleze comentarii cu privire la factorii care contribuie la reușita sau punctele slabe ale activităților de reducere la minimum a riscului. În cazul în care o anumită strategie de reducere la minimum a riscului se dovedește inefficientă sau reprezintă o povară prea grea sau nejustificată pentru pacienți sau sistemul de sănătate, trebuie aplicate activități alternative. Invariabil, pentru fiecare problemă de siguranță, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să furnizeze comentarii din care să reiasă oportunitatea activităților suplimentare de reducere la minimum a riscului sau a altor astfel de activități.

În anumite cazuri, se poate considera că acțiunea de reducere la minimum a riscului nu poate realiza controlul riscurilor în așa măsură încât să se asigure un raport beneficiu-risc pozitiv și că medicamentul trebuie fie retras de pe piață, fie utilizat cu restricții numai la pacienții la care beneficiile depășesc riscurile.

În Modulul XVI există recomandări mai detaliate referitoare la monitorizarea eficienței activităților de reducere la minimum a riscului.

V.B.11.5. PMR, Partea a V-a, Capitolul „Rezumatul măsurilor de reducere la minimum a riscului”

Trebuie prezentat un tabel rezumativ al activităților curente și suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru fiecare problemă de siguranță. Acest tabel va fi utilizat în Raportul public european de evaluare (European Public Assessment Report – EPAR).

V.B.12. PMR, partea a VI-a, „Rezumatul activităților cuprinse în planul de management al riscului prezentat pentru fiecare medicament”

Pentru fiecare medicament trebuie pus la dispoziția publicului un rezumat al PMR [REG Art. 23(3), Art. 26(c), Legea 95/2006 republicată Art. 833(c), RI Art. 31(2)]. Acesta trebuie să cuprindă aspectele esențiale ale PMR, cu accent deosebit pe activitățile de reducere la minimum a riscului. În ceea ce privește specificația de siguranță a medicamentului în cauză, aceasta trebuie

să conțină informații importante referitoare la riscurile potențiale și la cele identificate precum și la informațiile absente [RI Art. 31(1)].

Dat fiind că rezumatul unic nu poate răspunde intereselor tuturor părților implicate, poate fi nevoie de un rezumat de PMR pentru fiecare din diversele părți interesate, elaborat în formate diferite. În prezent, pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată, EMA pune la dispoziția publicului o versiune completă a evaluării științifice a dosarului, sub forma Raportului public european de evaluare (EPAR), care conține un rezumat al PMR în format prescurtat tabelar, dat fiind faptul că multe dintre datele relevante de siguranță și eficacitate apar în alte secțiuni ale EPAR. Totodată, EMA publică și un rezumat concentrat al EPAR, redactat în limbaj pentru publicul larg.

Pe baza informațiilor conținute în partea VI a PMR, EMA, în consultare cu autoritățile naționale competente, a avizat trei formate posibile pentru rezumatul public al PMR, și anume: cele două documente prezentate mai sus (rezumatul EPAR și informațiile din raportul de evaluare al CHMP, în format tabelar prescurtat) și un rezumat mai detaliat al PMR, publicat ca document de sine stătător, care se vor implementa treptat. Alegerea formatului folosit pentru un anumit medicament depinde de statul membru și de tipul de medicament. În plus față de cele două documente descrise mai sus, pentru medicamentele autorizate centralizat, EMA desfășoară și un proiect pilot de publicare a rezumatului detaliat.

Elementele necesare pentru completarea acestor trei documente sunt prezentate în Partea a VI-a PMR: "Rezumatul PMR", cu detalii în capitolele VB12.1 - VB12.8.

Rezumatul PMR trebuie prezentat pentru toate medicamentele pentru care există PMR, indiferent de procedura de autorizare (centralizată sau națională).

Rezumatul trebuie redactat de către DAPP/solicitantul de APP, urmând a fi evaluat o dată cu PMR. Formatul final al Rezumatului și procesul de elaborare și publicare a acestuia sunt încă obiect de discuție, pe website-ul EMA și al autorităților naționale competente (după caz) urmând să se publice detalii suplimentare imediat ce acestea vor deveni disponibile.

V.B.12.1. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Formatul și conținutul rezumatului PMR”

Acesta constituie un rezumat științific, redactat pentru publicul larg, în vederea îndeplinirii prevederilor legale. În situația în care un PMR acoperă mai multe medicamente, partea VI din PMR trebuie elaborată separat pentru fiecare medicament. Pentru reflectarea unei imagini echilibrate, riscurile prezentate în PMR trebuie plasate în context printr-o descriere foarte concisă și centrată pe beneficiile medicamentului respectiv. În acest scop, se vor evita termenii tehnici, abrevierile sau acronimele cu caracter științific, în caz contrar acestea trebuind explicate pe deplin ori de câte ori se consideră necesar.

Partea VI-a a Rezumatului PMR trebuie să conțină următoarele informații, existente în modulele SI, SVIII și părțile IV și V ale PMR:

- Prezentare de ansamblu a epidemiologiei bolii;
- Rezumatul beneficiilor tratamentului;
- Aspectele rămase necunoscute în ceea ce privește beneficiile terapeutice;
- Rezumatul problemelor de siguranță:
 - Riscurile identificate importante;
 - Riscurile potențiale importante;
 - Informațiile absente.
- Rezumatul activităților de reducere la minimum a riscului prezentat pe probleme de siguranță;
 - Planul preconizat de dezvoltare în perioada post-autorizare;
 - Studiile care constituie condiție de autorizare pentru punere pe piață (vezi capitolele V.B.9.4 și V.B.10.2);
 - Modificările majore operate în timp asupra planului de management al riscului.

Informațiile oferite în fiecare capitol trebuie să fie concise și centrate, cu respectarea limitei numărului de cuvinte din modelele de format.

V.B.12.2. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Prezentare generală a epidemiologiei bolii”

Solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte un rezumat al epidemiologiei bolii/afecțiunii pentru tratarea sau prevenirea căruia este conceput medicamentul (conform celor prezentate în modulul SI al PMR), într-o modalitate care nu este alarmantă și folosind un limbaj adecvat grupului țintă de populație.

Pentru medicamentele utilizate pentru un anumit grad de severitate al bolii, acest aspect trebuie evidențiat și discutat. Prezentarea caracteristicilor de morbiditate și mortalitate ale bolii trebuie făcută cu grijă, păstrându-se însă corectitudinea faptelor prezentate. În cazul în care reușita tratamentului se măsoară în date statistice de supraviețuire, trebuie evidențiat în mod corespunzător faptul că, prin definiție, cifrele referitoare la supraviețuire (de exemplu, perioada de supraviețuire de 5 ani) se raportează la istoricul de tratament.

În situația medicamentelor utilizate în scop diagnostic, pentru anestezie sau în alte scopuri similare, fără legătură cu o anumită boală/afecțiune, se poate omite secțiunea respectivă a prezentării de ansamblu.

V.B.12.3. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Rezumatul beneficiilor tratamentului”

Acest capitol constă din foarte scurte informații-cheie privind rezultatele studiilor pivot și alte dovezi importante, în format narativ limitat la numărul de cuvinte indicat în model.”

V.B.12.4. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Aspecte rămase necunoscute în ceea privește beneficiile terapeutice”

În acest capitol se discută valabilitatea eficacității pentru toți pacienții din grupul țintă de populație. Se impune o prezentare foarte succintă a grupurilor relevante de populație față de care există o experiență limitată, cu posibilitatea ca eficacitatea să difere la aceste grupuri în funcție de factori precum vârsta, sexul, rasa și insuficiența de organ.

V.B.12.5. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Rezumatul problemelor de siguranță”

În capitolul de față trebuie prezentate pe scurt problemele de siguranță, folosind un limbaj adecvat publicului larg. Trebuie făcută referire la frecvența și gravitatea problemei de siguranță în raport cu riscurile identificate importante și posibilitatea de prevenire a acestora.

Risc	Aspecte cunoscute	Posibilitate de prevenire
Risc 1		
Risc 2 etc.		

Referitor la riscurile potențiale importante, trebuie explicate motivele pentru care acestea se consideră riscuri potențiale (de exemplu, toxicitatea înregistrată în studiile pe animale, efect cunoscut pentru alte medicamente din aceeași clasă), împreună cu incertitudinile, ca de exemplu „apare la alte medicamente din aceeași clasă, nefiind însă identificat în studiile clinice desfășurate cu acest medicament și care au cuprins 3.761 de persoane”.

Risc	Aspecte cunoscute
Risc 1	
Risc 2 etc.	

În cazul informațiilor absente, trebuie enunțat faptul că nu există informație sau informațiile sunt insuficiente (pe baza modelului de mai sus) referitoare la problema de siguranță, evidențiindu-se relevanța posibilă pentru grupul țintă de populație, precum și recomandările cuvenite, ca de ex. contraindicații, precauții în utilizare, etc.

V.B.12.6. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Rezumatul activităților de reducere la minimum a riscului prezentat pe probleme de siguranță”

În rezumatul publicat, detaliile privind măsurile de rutină pentru reducerea la minimum a riscurilor vor fi accesibile prin intermediul unui link către Informațiile despre medicament.

Pentru fiecare problemă de siguranță pentru care s-au prevăzut măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului, trebuie introduse detalii succinte cu privire la măsurile întreprinse pentru problema în cauză. Pe lângă acțiunile propuse, trebuie precizate atât obiectivul, cât și justificarea fiecărei măsuri ca în exemplul din figura de mai jos.

În cazul problemelor de siguranță specifice unei anumite indicații sau grup de populație, sau în situația în care este implicat un MTA, poate fi recomandabilă organizarea riscurilor în funcție de capitolele sugerate în modulul SVII.

Următoarele măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor privesc riscurile de mai jos:

Formarea de cheaguri de sânge (Apariția de evenimente tromboembolice)

Elaborarea și transmiterea de materiale educaționale pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți

Obiective și justificare

Sprijinirea profesioniștilor și pacienților pentru înțelegerea riscului de apariție a evenimentelor tromboembolice și gestionarea corespunzătoare a riscului respectiv.

Acțiuni propuse

- Elaborarea și transmiterea de materiale educaționale pentru medicii prescriptori și farmaciști, prin care să fie atenționați cu privire la astfel de riscuri și măsurile care trebuie întreprinse.
- Elaborarea și transmiterea unei broșuri adresate pacienților, prin care aceștia să fie informați cu privire la simptomele evenimentelor tromboembolice și importanța solicitării imediate de asistență medicală.
- Elaborarea și transmiterea unei Comunicări directe către profesioniști anterior lansării medicamentului pe piață.

V.B.12.7. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Plan de dezvoltare post-autorizare”

Datele trebuie prezentate sub forma unui tabel cu activitățile planificate pentru desfășurarea studiilor de eficacitate și investigarea în continuare a problemelor de siguranță. În acest tabel se combină datele din secțiunile V.B.9.4. și V.B.10.2., fiecare rând cuprinzând numele studiului, obiectivele acestuia, problema de siguranță sau eficacitate abordată, situația și data preconizată de transmitere a rezultatelor.

Listă de studii incluse în planul de dezvoltare post-autorizare

Studiu	Obiective	Problemă de siguranță/ eficacitate vizată	Situație	Data preconizată de transmitere a rezultatelor (interimare și) finale
Studiul 1				
Studiul 2 etc.				

Studii a căror efectuare condiționează autorizarea pentru punere pe piață

Menționarea studiilor din tabelul de mai sus care constituie condiții de acordare a APP, de ex. „Niciunul dintre studiile de mai sus nu constituie condiție de acordare a autorizare de punere pe piață.”

V.B.12.8. PMR, Partea a VI-a, Capitolul „Rezumatul istoricului de modificare a Planului de management al riscului”

În acest tabel trebuie furnizată o enumerare a tuturor modificărilor semnificative ale PMR, în ordine cronologică, ca de exemplu data și numărul de versiune a PMR în situația adăugării unor noi probleme de siguranță sau a eliminării sau modificării celor existente, datele și numărul de versiune a PMR în situația adăugării a noi studii sau finalizării acestora, precum și un rezumat concis al istoricului de modificare a activităților de reducere la minimum a riscului și a datelor la care s-a convenit asupra modificărilor respective. Dat fiind faptul că operarea de modificări ale activităților de reducere la minimum a riscului implică o procedură de modificare la termenii APP, data modificării activităților de reducere la minimum a riscului va fi cea din decizia Comisiei Europene sau a unei autorități competente naționale. Data identificării problemelor de siguranță și a efectuării studiilor trebuie să fie cea din PMR-ul în care acestea au fost menționate pentru prima oară.

V.B.13. PMR, Partea a VII-a: „Anexe la Planul de management al riscului”

PMR trebuie să conțină anexele enumerate mai jos. Anexele 1-3, 10 și 11 se prezintă pentru fiecare medicament cuprins în PMR. În cazul în care, pentru o anumită anexă, nu există informații disponibile, trebuie specificat acest lucru. În situația studiilor unice care abordează aspecte incluse atât în Partea a III-a cât și în Partea a IV-a PMR, acestea se includ în Anexa 6 a PMR, cu trimitere la Anexa 8 a PMR.

Anexa 1 a PMR: Interfața între PMR și sistemul Eudravigilance/EPITT (numai în format electronic)

Vezi <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/EURiskManagementPlans.asp>

Anexa 2 a PMR: Versiunea curentă (sau propusă, în cazul medicamentelor care nu sunt încă autorizate) locală (centralizată/recunoaștere mutuală/descentralizată/națională) a Rezumatului caracteristicilor produsului (RCP) și prospectului. În situația includerii mai multor versiuni, trebuie indicat statul membru/statele membre în care se aplică. Dacă există, se recomandă prezentarea unui RCP de bază, cu o trecere în revistă a modificărilor aplicabile RCP în fiecare stat membru;

Anexa 3 a PMR: Situația privind autorizarea de punere pe piață la nivel global, în funcție de țară (inclusiv SEE), și anume:

- Statut curent de autorizare (autorizat/refuzat/în curs de evaluare/suspendat/autorizare expirată/retras de pe piață);
- Data/Datele de autorizare/refuzare/suspendare/expirare a autorizării/ retragere de pe piață,
- Data/Datele punerii pe piață/retragerii de pe piață;
- Denumirea comercială / Denumirile comerciale;
- Comentarii explicative.

Anexa 4 a PMR: Rezumat foarte concentrat al programului de studii clinice aflate în desfășurare și finalizate.

Anexa 5 a PMR: Rezumat foarte concentrat al programului de studii farmacoepidemiologice aflate în desfășurare și finalizate.

Anexa 6 a PMR: Protocoalele studiilor propuse și aflate în desfășurare din categoriile 1-3 din Capitolul „Tabel rezumativ ale activităților suplimentare de farmacovigilență” din Partea a III-a a PMR.

Anexa 7 a PMR: Formulare specifice de raportare a evenimentelor adverse.

Anexa 8 a PMR: Protocoalele studiilor propuse și aflate în desfășurare menționate în Partea a IV-a a PMR.

Anexa 9 a PMR: Rezumat foarte concentrat al celor mai recente rapoarte de studiu pentru părțile III-IV ale PMR

Anexa 10 a PMR: Detalii referitoare la activitățile suplimentare propuse pentru reducerea la minimum a riscului (dacă este cazul).

Anexa 11 a PMR: Exemple de machetă în limba engleză (sau limba națională pentru medicamentele autorizate într-un singur stat membru) a materialului educațional elaborat și transmis profesioniștilor din domeniul sănătății și pacienților, ca cerință formulată în Anexa II a Deciziei Comisiei sau drept condiție de autorizare prin procedură națională, de recunoaștere mutuală sau descentralizată, după caz.

Anexa 12 a PMR: Alte date de susținere (inclusiv materialul bibliografic).

V.B.14. Relația dintre Planul de management al riscului și Raportul periodic actualizat referitor la siguranță

Documentele principale de farmacovigilență pentru perioada post-autorizare sunt PMR și Raportul periodic actualizat referitor la siguranță (RPAS). În ciuda unor suprapuneri între cele două documente, acestea diferă ca obiective principale, situațiile care le impun nefiind întotdeauna aceleași.

În ceea ce privește obiectivele, scopul principal al RPAS este evaluarea integrată a raportului beneficiu-risc în perioada post-autorizare, în timp ce obiectivul PMR îl constituie gestionarea și planificarea raportului beneficiu-risc în perioadele pre- și post-autorizare, cele două documente fiind ca atare complementare.

Din punctul de vedere al depunerii acestor documente, în timp ce, pentru multe medicamente, trebuie prezentate ambele documente, pentru altele nu este necesar decât unul dintre acestea, în funcție de etapa la care se află medicamentul în ciclul său de viață. Din acest motiv, ambele documente trebuie să fie "de sine-stătătoare", deși, pentru prevenirea duplicării efortului, pot exista totuși anumite module comune.

RPAS analizează profilul general de siguranță, în cadrul unei evaluări integrate a raportului beneficiu-risc al medicamentului, la intervale stabilite și, ca atare, se concentrează asupra echilibrului global între beneficiile și riscurile specifice medicamentului în cauză [având astfel în vedere o gamă mult mai largă de reacții adverse (suspectate)]. Dintre acestea, se anticipează că doar o mică parte se vor considera riscuri identificate importante sau riscuri potențiale importante, urmând astfel să devină probleme de siguranță discutate în PMR.

Decizia de adăugare a unei reacții adverse la punctul 4.8 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) nu constituie în sine un motiv suficient de includere ca problemă de siguranță în PMR (vezi VB8.7.2.).

În situațiile în care RPAS și PMR se depun împreună, PMR trebuie să reflecte concluziile RPAS pe care îl însoțește. De exemplu, dacă în RPAS se discută un nou semnal, stabilindu-se că semnalul respectiv constituie un risc identificat important sau un risc potențial important, acest risc trebuie inclus ca problemă de siguranță în versiunea actualizată a PMR depus odată cu RPAS.

Planul de farmacovigilență și planul de reducere la minimum a riscului trebuie actualizate pentru a reflecta propunerile deținătorului autorizației de punere pe piață privind investigarea în continuare a problemei de siguranță și pentru reducerea la minimum a acesteia.

V.B.14.1. Module comune în Planul de management al riscului și Raportul periodic actualizat referitor la siguranță

Formatul modular propus pentru RPAS și PMR are drept scop reducerea la minimum a posibilității de duplicare, oferind posibilitatea utilizării intersanjabile între rapoarte a modulelor (capitolelor) comune. În următoarele tabele se specifică modulele (capitolele) comune.

Table V.3: Capitole comune în PMR și RPAS (pot avea forme diferite de prezentare)

PMR capitolul	RPAS capitolul
Part II, modulul SV – „Experiența din perioada post-autorizare”, Capitolul „Acțiuni de reglementare și ale deținătorului autorizației de punere pe piață din motive de siguranță”	Capitolul 3 – „Acțiuni din considerente de siguranță întreprinse în perioada de raportare”
Part II, modulul SV – „Experiența din perioada post-autorizare”, Capitolul „Expunere în afara studiilor în perioada post-autorizare”	Sub-capitolul 5.2 – „Expunerea cumulativă și în funcție de perioadă a pacientului conform experienței de punere piață”
Part II, Modulul SVII – „Riscuri identificate și riscuri potențiale”	Sub-capitolul 16.4 – „Caracterizarea riscurilor”
Part II, modulul SVIII – „Rezumatul problemelor de siguranță” (în forma inclusă în versiunea PMR în vigoare la începutul perioadei de raportare pentru RPAS)	Sub-capitolul 16.1 – „Rezumatul problemelor de siguranță”
Part V – „Măsuri de reducere la minimum a riscului”, capitolul „Evaluarea eficienței activităților de reducere la minimum a riscului”	Sub-capitolul 16.5 – „eficiența măsurilor de reducere la minimum a riscului (dacă este cazul)”

V.B.15. Principii de evaluare a planului de management al riscului

În cele ce urmează se prezintă principalele aspecte de luat în seamă la elaborarea sau evaluarea unui plan de management al riscului pentru un medicament.

a. Specificația de siguranță

- Includerea tuturor părților adecvate ale specificației de siguranță;
- Evaluarea tuturor datelor corespunzătoare la momentul elaborării specificației de siguranță, cu alte cuvinte, existența unor probleme importante (încă în suspensie) din alte capitole ale dosarului rămase nediscutate în specificația de siguranță;
- Includerea problemelor adecvate de siguranță referitor la riscurile potențiale și informațiile absente, în lipsa studiilor asupra unor segmente din grupul țintă de populație;
- Specificarea limitărilor bazei de date de siguranță și a garanțiilor oferite de aceasta cu privire la profilul de siguranță a medicamentului;
- Existența unor riscuri specifice suplimentare față de cele menționate în ghidul ICH-E2E, de ex. utilizarea în afara indicațiilor autorizate, utilizare greșită și abuz, transmiterea de boli infecțioase, erori de medicație etc.;
- Reflectarea pertinentă în specificația de siguranță a problemelor de siguranță (riscuri identificate importante, riscuri potențiale importante și informații absente) ale medicamentului în cauză;
- În cazul unei cereri referitoare la un medicament generic sau a unei cereri hibride, includerea în specificația de siguranță a tuturor problemelor de siguranță specifice medicamentului de referință;

- Corespondența între poziția ocupată în arsenalul terapeutic conform celor prezentate cu indicația propusă și practica medicală curentă.

b. Planul de farmacovigilență

- Includerea în planul de farmacovigilență a tuturor problemelor de siguranță menționate în specificația de siguranță;
- Caracterul adecvat al activităților de rutină de farmacovigilență sau necesitatea unor activități suplimentare de farmacovigilență;
- Definirea și prezentarea clară a activităților cuprinse în planul de farmacovigilență și caracterul adecvat al acestora din punctul de vedere al identificării sau caracterizării riscurilor ori al furnizării de informații absente;
- Identificarea clară a studiilor de siguranță impuse de o autoritate competentă drept condiție de autorizare;
- Includerea în PMR a unor propuneri adecvate de acțiune pentru monitorizarea erorilor de medicație, în situația în care constituie o problemă de siguranță;
- Necesitatea și/sau utilitatea studiilor suplimentare propuse;
- În situația prezentării de proiecte de protocoale, caracterul adecvat al studiilor propuse în planul de farmacovigilență în vederea abordării problematicii științifice, precum și fezabilitatea studiilor;
- Stabilirea de termene și repere adecvate pentru acțiunile propuse, pentru depunerea rezultatelor acestora și pentru actualizarea planului de farmacovigilență.

c. Planuri de studii de eficacitate efectuate în perioada post-autorizare

- Conformitatea cu conținutul dosarului a prezentării eficacității medicamentului, a studiilor și criteriilor finale pe care se bazează;
- Formularea în toate studiile propuse a unei probleme științifice ca scop principal și proiectarea altor studii în vederea extinderii utilizării medicamentului.

d. Măsuri de reducere la minimum a riscului

- Reflectarea corespunzătoare în Informațiile despre medicament a tuturor riscurilor identificate importante și informațiilor absente;
- Caracterul suficient de relevant al riscurilor potențiale din punctul de vedere al utilizării medicamentului în condiții de eficacitate și siguranță, astfel încât să determine includerea în Informațiile despre medicament a datelor referitoare la acestea;
- Caracterul adecvat și corespunzător ghidurilor relevante (ca de exemplu, ghidul referitor la RCP) al prezentării narative a riscurilor și al locului ocupat în Informațiile despre medicament;
- Identificarea de către deținătorul autorizației de punere pe piață a unor modalități de reducere a erorilor de medicație;
- Implementarea acestei preocupări în elaborarea unor informații adecvate despre medicament (inclusiv conceperea de dispozitive, când este cazul) și proiectarea ambalajului;
- Caracterul suficient și adecvat al activităților propuse pentru reducere la minimum a riscului;
- Propunerea de activități suplimentare de reducere la minimum a riscului și, în caz afirmativ, justificarea lor corespunzătoare și prezentarea acestora proporțional cu riscul;
- Descrierea adecvată și suficientă a metodologiilor de măsurare și evaluare a eficacității activităților de reducere la minimum a riscului;
- Definirea prealabilă a unor criterii de evaluare a reușitei activităților suplimentare de reducere la minimum a riscului.

e. Rezumatul planului de management al riscului

- Reprezentarea fidelă a PMR;
- Prezentarea adecvată a situației;

- Caracterul adecvat al conținutului, formatului și limbajului din punctul de vedere al destinatarului propus pentru informația în cauză;
- Furnizarea tuturor formularelor cerute.

f. Evaluarea unei versiuni actualizate

- Înglobarea de date noi în specificația de siguranță;
- Operarea de modificări corespunzătoare la planul de farmacovigilență (impuse de noile date);
- Evaluarea eficienței măsurilor de reducere la minimum a riscului;
- Propunerea, în caz de necesitate, de efectuare a unor modificări corespunzătoare ale măsurilor de reducere la minimum a riscului;
- Oportunitatea efectuării unei evaluări oficiale a raportului beneficiu-risc, din lumina noilor date (în cazul în care nu s-a realizat deja printr-un RPAS).

V.B.16. Sisteme de calitate și gestionarea înregistrărilor

În ciuda numărului mare de specialiști implicați în elaborarea PMR, responsabilitatea finală pentru calitatea, acuratețea și integritatea sa științifică revine solicitantului/deținătorului autorizației de punere pe piață. Ca atare, persoana calificată responsabilă de farmacovigilență în UE (PCRF) trebuie să fie familiarizată cu conținutul PMR și să dețină suficientă autoritate asupra acestuia. Deținătorul autorizației de punere pe piață răspunde de actualizarea PMR în cazul apariției de noi informații, acestuia revenindu-i responsabilitatea aplicării principiilor calității prezentate în Modulul I. Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să țină evidența datelor de depunere a versiunilor de plan de management al riscului către autoritățile competente, precum și a modificărilor semnificative operate de la o versiune la alta. Aceste evidențe, planurile de management al riscului, precum și toate documentele asociate cu informații din cuprinsul PMR pot constitui obiect de audit și inspecție de către inspectorii de farmacovigilență corespunzător instruiți.

V.C. Funcționarea rețelei UE

În cadrul UE, acțiunea de management al riscului s-a concentrat din punct de vedere istoric pe abordarea de reducere a riscului. La nivel de UE, în legislație se utilizează termeni precum „sistem de management al riscului” și „plan de management al riscului.” Capitolul privitor la sistemele de management al riscului pentru medicamentele de uz uman cuprinse în Volumul 9A, înlocuit de prezentul ghid, se bazează exclusiv pe gestionarea riscurilor. Cu toate acestea, identificarea modalităților de maximizare sau chiar de evaluare a raportului beneficiu-risc, presupune înțelegerea riscurilor în contextul beneficiilor.

V.C.1. Baza legală pentru implementarea acțiunii de management al riscului în cadrul UE

Directiva 2001/83/CE, transpusă în Legea 95/2006 republicată și Regulamentul (CE) nr. 726/2004 cu completările și modificările ulterioare conțin o serie de cerințe de farmacovigilență și în special de management al riscului. Baza legală în ceea ce privește managementul riscului constă din următoarele prevederi principale, fără a exclude posibilitatea existenței altor articole relevante în această privință:

- Legea 95/2006, republicată: Art. 706 alin. (4), Art. 731, Art. 733, Art. 735, Art. 830, Art. 833 (c), Art. 886
- Regulamentul de Implementare al Comisiei (EU) Nr. 520/2012: Art. 30, Art. 31, Art. 32, Art. 33, Anexa 1
- Regulamentul (CE) nr. 726/2004: Art. 6, Art. 9(4), Art. 10a, Art. 23(3), Art. 26(c)
- Regulamentul (CE) nr. 1901/2006: Art. 34
- Regulamentul (CE) nr. 1394/2007: Art. 14

V.C.2. Managementul riscului în UE

Conform celor menționate mai sus, acțiunea de management al riscului are drept scop general asigurarea depășirii în cea mai mare măsură posibilă a riscurilor unui anumit medicament/grup de medicamente de către beneficiile acestuia atât în cazul pacienților individuali, cât și al întregului grup țintă de populație. De aceea, în ciuda faptului că prevederile legale vizează în primul rând riscurile, scopul de protejare și promovare a sănătății publice este mai bine servit prin abordarea atât a riscurilor cât și a beneficiilor. Regulamentul (EU) nr. 1235/2010 de completare și modificare a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 și Directiva 2010/84/UE de completare și modificare a Directivei 2001/83/CE, intrate în vigoare din iulie 2012, cuprind prevederi referitoare la efectuarea de studii de eficacitate în perioada post-autorizare, pe lângă studiile de siguranță post-autorizare, drept condiție de autorizare pentru punere pe piață în anumite situații.

Cerințele stabilite prin prevederile Directivei și Regulamentului privesc medicamentele. Cu toate acestea, pentru prevenirea duplicării acțiunii de planificare și în vederea utilizării judicioase a resurselor, în Regulamentul de implementare al Comisiei privitor la efectuarea activităților de farmacovigilență prevăzute în Regulamentul (CE) Nr. 726/2004 și Directiva 2001/83/CE, se permite ca planul de management al riscului să fie specific substanței active. Pentru deținătorii de autorizație de punere pe piață și solicitanții individuali, toate medicamentele care conțin aceeași substanță activă trebuie incluse într-un singur PMR, cu excepția situației în care există o solicitare expresă din partea autorității competente sau acordul acesteia față de cererea solicitantului/deținătorului autorizației de punere pe piață referitoare la depunerea separată [Reg. Implementare al Comisiei, art. 30(2)]. În cazul în care deținătorul autorizației de punere pe piață deține medicamente din aceeași clasă de substanțe, autorizate însă prin proceduri diferite de autorizare (centralizată, descentralizată), trebuie anunțate autoritățile competente și discutată împreună cu acestea necesitatea depunerii de planuri separate de management al riscului. La baza stabilirii necesității depunerii de planuri separate sau unice de management al riscului stau considerente de ordin pragmatic și practic.

V.C.3. Situații care impun depunerea PMR

Necesitatea depunerii sau actualizării PMR, după caz, poate apărea oricând în cursul ciclului de viață a unui medicament, atât pre- cât și post-autorizare.

Conform prevederilor Legii 95/2006, republicată, Art. 706 alin (4) lit. m), pentru toate cererile noi de punere pe piață este necesară depunerea unui plan de management al riscului, care să prezinte sistemul de management al riscului propus de către solicitant referitor la medicamentul în cauză, însoțit de un rezumat al acestuia.

În plus, depunerea sau actualizarea unui PMR este în mod normal așteptată în următoarele situații:

- Împreună cu o cerere de modificare semnificativă la termenii autorizației de punere pe piață, precum:
 - nouă formă de dozare;
 - nouă cale de administrare;
 - nou proces de fabricație a unui medicament dezvoltat pe bază de biotehnologie;
 - indicație pediatrică;
 - alte modificări semnificative de indicație;

O modificare semnificativă de indicație constituie o modificare a indicației/indicațiilor autorizate a/ale medicamentului, în care noul tratament propus pentru grupul țintă de populație diferă concret de cel pentru care a fost autorizat anterior medicamentul. Astfel de modificări pot viza următoarele, fără însă a se limita la acestea: o nouă arie terapeutică, un nou grup de vârstă (de ex., introducerea unei indicații pediatrică), transferul de la un grup de pacienți cu o formă mai gravă de boală la unul cu o formă mai ușoară, trecerea de la un tratament de linia a doua ori altă

terapie sau, în cazul medicamentelor de uz oncologic, schimbarea medicației concomitente specificate în cadrul indicației.

- La solicitarea EMA sau a autorității competente naționale, în situația unei preocupări asociate cu existența unui risc care să afecteze raportul beneficiu-risc;
- La momentul reînnoirii autorizației de punere pe piață, în cazul în care pentru medicamentul respectiv există un plan de management al riscului;
- La momentul depunerii unui RPAS, în cazul medicamentelor autorizate centralizat, în situația în care modificarea PMR constituie o consecință directă a datelor din cadrul RPAS.

Necesitatea depunerii sau actualizării unui PMR trebuie discutată cu EMA sau autoritatea competentă națională, după caz, cu mult timp înainte de formularea cererii de modificare a autorizației existente de punere pe piață.

În cazul modificării semnificative a raportului beneficiu-risc la unul sau mai multe medicamente incluse în PMR, trebuie întotdeauna depusă o versiune actualizată a PMR.

V.C.3.1. Cerințe pentru situații specifice

În mod normal, trebuie depuse toate părțile PMR. Cu toate acestea, există situații precum cele de mai jos, în care, conform conceptului de proporționalitate și în lipsa altor solicitări din partea autorității competente, anumite părți sau module pot fi omise (vezi Figura V.3). Cu toate acestea, în modulul SVII al PMR trebuie incluse toate problemele de siguranță identificate la medicamentul de referință dintr-un modul omis din Planul de management al riscului, cu excepția cazului în care astfel de probleme au devenit în mod clar lipsite de relevanță.

a. Cereri noi care implică medicamente generice

În cazul cererilor noi depuse în conformitate cu prevederile Art 708 alin. (1) din Legea 95/2006, republicată, pot fi omise modulele SI – SVII ale PMR. Modulul SVIII al PMR trebuie să se bazeze pe problemele de siguranță ale medicamentului de referință, cu excepția cazului în care proprietățile posibil asociate cu siguranța medicamentului generic diferă semnificativ, sau există alte cerințe formulate de EMA sau autoritatea competentă națională. Cu condiția ca în raport cu medicamentul de referință să nu se fi impus drept condiție de autorizare inițierea de activități suplimentare de farmacovigilență sau de studii de eficacitate, părțile III și IV ale PMR se pot omite. Partea a VI-a a PMR trebuie să se bazeze pe o versiune corespunzător adaptată a rezumatului public al medicamentului de referință.

Pentru situațiile în care nu există PMR pentru medicamentul de referință, se vor furniza recomandări suplimentare.

În ceea ce privește actualizările PMR, trebuie inclus modulul SV.

b. Cereri noi în baza Art. 711 din Legea 95/2006, republicată referitor la „consimțământul informat”

Pentru cererile noi depuse în conformitate cu prevederile Art. 711 din Legea 95/2006, republicată, PMR trebuie să fie identic cu cel al medicamentului de referință. Chiar și în cazul în care pentru medicamentul de referință nu există PMR, pentru medicamentele care fac obiectul unei cereri de autorizare în baza acestui articol, este obligatorie existența PMR.

c. Cereri noi care implică medicamente hibride sau combinații fixe de medicamente

În ceea ce privește cererile noi înaintate în baza Legii 95/2006, republicată Art. 708 alin. (3) sau a Art. 710, în cadrul modulelor SII și SIII ale PMR trebuie introduse numai datele referitoare la combinația fixă sau cele referitoare la diferențele față de medicamentul de referință.

d. Cereri noi în baza Art. 709 din Legea 95/2006, republicată, referitoare la medicamente „cu utilizare medicală bine stabilită”

În ceea ce privește cererile noi formulate în baza Art. 709 din Legea 95/2006 republicată, modulele SII - SIV ale PMR pot fi omise.

e. Cereri noi care implică medicamente cu indicații noi, pentru care solicitantul de autorizare de punere pe piață deține deja medicamente cu aceeași substanță activă, autorizate de cel puțin 10 ani

În situația formulării unei cereri referitoare la un medicament nou cu aceeași substanță activă pentru care solicitantul de autorizare pentru punere pe piață deține deja unul sau mai multe medicamente autorizate și aflate pe piață, precum și atunci când:

1. prevederile specifice medicamentelor „cu utilizare bine stabilită” nu se pot aplica;
2. solicitantul de autorizare pentru punere pe piață nu deține un plan de management al riscului pentru niciun medicament care conține substanță activă; și
3. medicamentele autorizate actualmente au fost puse pe piața UE de 10 ani sau mai mult, anterior formulării cererii.

În lipsa altor solicitări din partea autorității competente, din modulul SIII al PMR se pot omite datele privind studiile clinice asociate cu medicamentul/medicamentele deja autorizat(e), iar modulul SIV trebuie să facă referire numai la grupul/ grupurile de populație țintă care constituie obiectul noii cereri. Cu toate acestea, se pot include date rezultate din experiența de utilizare a medicamentului deja autorizat la grupurile speciale de populație care fac obiectul modulului SIV.

Figura V.3. Cerințe referitoare la cererile noi de autorizare pentru punere pe piață

Tip de cerere nouă	Partea I	Partea II-Modulul SI	Partea II-Modulul SII	Partea II-Modulul SIII	Partea II-Modulul SIV	Partea II-Modulul SV	Partea II-Modulul SVI	SVII	SVIII	Partea III	Partea IV	Partea V	Partea VI	Partea VII
Substanță activă nouă	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Medicament biologic similar	✓		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Consimțământ informat⁴⁶	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	*	*	✓	*	✓
Medicament generic	✓								✓	*	*	✓	*	✓
Medicament hibrid	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Combinație fixă combination	✓	✓	^	^	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
„Utilizare bine stabilită”	✓	✓				✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
„Aceeași substanță activă”	✓	✓	*	*	*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Legendă: ^ Se poate omite în anumite situații.

* Obligație modificată.

f. Plan inițial de management al riscului pentru medicamente aflate de 10 ani sau mai mult pe piața UE

În lipsa altor cerințe ale EMA sau autorității competente, deținătorii de autorizație de punere pe piață cărora li se solicită depunerea unui PMR inițial pentru un medicament aflat pe piață pot omite modulele SIII și SIV, cu următoarele condiții:

1. ca medicamentul să se fi aflat pe piață de 10 ani sau mai mult înainte de introducerea obligației referitoare la existența unui PMR; și

⁴⁶ Cerere cf. cu Art. 711 al Legii 95/2006, republicată;

2. ca obligația de depunere a PMR să nu fie determinată de înaintarea unei cereri de modificare semnificativă a termenilor unei autorizații existente de punere pe piață.

În cazul neîndeplinirii celei de a doua condiții, se poate omite modulul SIV al PMR, cu condiția furnizării în modulul SIII al PMR a datelor clinice asociate cu respectiva modificare a termenilor APP. Totodată, în astfel de situații, în modulul SV al PMR trebuie comentat pe larg privitor la datele post-autorizare existente și la aplicabilitatea acestora la nivelul grupului țintă de populație.

V.C.4. Depunerea planului de management al riscului

În prezent, pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată, PMR se depune ca document în format .pdf, ca parte a depunerii în format eCTD. În urma unei Decizii a Comisiei Europene în care procedura a implicat depunerea unui PMR, deținătorii de autorizație de punere pe piață depun Anexa I a PMR în format .xml, până la un anumit termen, specificat. Anexa I a PMR cuprinde informațiile esențiale referitoare la PMR, organizate conform unui model electronic care, ulterior validării de către EMA, este transmis în baza de date a EMA, accesibilă acestuia și autorităților competente naționale și prevăzută cu opțiuni de căutare. Pentru medicamentele autorizate prin procedură națională, sistemul diferă de la un stat membru la altul.

EMA, în colaborare cu autoritățile competente ale statelor membre și cu Comisia Europeană, este responsabilă cu înființarea și menținerea unui depozit electronic de rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS) (vezi Modulul VII), care să cuprindă și o secțiune de PMR. În perioada interimară, detaliile referitoare la cerințele pentru depunere și modelul în format electronic se regăsesc pe website-ul EMA și al statelor membre, după caz.

PMR inițial se depune în cadrul procedurii de autorizare de punere pe piață sau, dacă este necesar, pentru acele medicamente pentru care nu există PMR, printr-o procedură adecvată în perioada post-autorizare.

Conform Ghidului referitor la variații⁴⁷, după autorizare, depunerea unui PMR nou sau în versiune actualizată în afara unei alte proceduri de reglementare constituie modificare la termenii APP. Pentru instrucțiuni detaliate referitoare la categoriile relevante de variații și clasificarea acestora, vă invităm să consultați și documentul cu Întrebări și răspunsuri practice, în sprijinul aplicării prevederilor referitoare la variațiile în cadrul procedurii centralizate.

V.C.5. Versiuni actualizate ale planului de management al riscului

În cazul depunerii anterioare a unui PMR de către solicitant/deținătorul autorizației de punere pe piață pentru substanța activă, în lipsa altor solicitări, cererile ulterioare se fac toate sub formă de actualizare. Fiecare depunere de PMR este obligatoriu datată și prevăzută cu un număr de versiune, indiferent dacă se depune un PMR complet sau numai o parte, respectiv un modulul a/al acestuia. [RI Art. 32(2)]. În situația în care este fezabil din punct de vedere tehnic, se depune atât versiunea „curată”, cât și cea cu evidențierea modificărilor, împreună cu o adresă de însoțire în care se menționează modificările survenite de la ultima versiune depusă.

În momentul de față, nu se mai prevede un calendar de actualizare a PMR. În cazuri excepționale, justificate de situația de risc, autoritatea competentă poate în continuare stabili, drept condiție a autorizării de punere pe piață, o dată anume de depunere a următoarei versiuni a PMR.

Deținătorului autorizației de punere pe piață îi revine responsabilitatea monitorizării profilului de siguranță al medicamentului/medicamentelor, precum și a actualizării și transmiterii PMR în caz de apariție a unei modificări semnificative a raportului beneficiu - risc al unui sau mai multor medicamente incluse în PMR.

⁴⁷Ghid cu privire la detaliile referitoare la diferitele categorii de variații și modalitatea de desfășurare a procedurilor prevăzute în capitolele II, IIa, III și IV din Regulamentul (CE) nr. 1234/2008 din 24 noiembrie 2008 privind examinarea variațiilor la termenii autorizației de punere pe piață pentru medicamente de uz uman și veterinar și la documentația care trebuie prezentată în conformitate cu aceste proceduri.

În mod deosebit, astfel de modificări semnificative constau de obicei din extinderea indicațiilor, operarea de modificări importante din punct de vedere clinic în cadrul informațiilor despre medicament, atingerea unui obiectiv important de farmacovigilență, precum și introducerea de noi concentrații și formulări farmaceutice.

În prezent, versiunile actualizate ale PMR trebuie depuse:

- La cererea EMA sau unei autorități naționale competente;
- La fiecare modificare a sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi, care pot determina modificarea semnificativă a raportului beneficiu – risc sau drept consecință a atingerii unui obiectiv important de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului.

În situația în care, pentru elaborarea unui RPAS, este nevoie de operarea de modificări ale PMR, urmare a apariției unor noi probleme de siguranță sau a altor date, trebuie depusă simultan o versiune actualizată a PMR, fără necesitatea unei proceduri de variație de sine-stătătoare referitoare la PMR.

În cazul în care este vorba numai de o coincidență de termen de depunere a ambelor documente, modificările vizate fiind fără legătură, depunerea PMR trebuie tratată ca variație de sine-stătătoare.

Cu toate acestea, în contextul unei evaluări UE unice de RPAS (PSUSA), ca măsură provizorie, nu se acceptă depunerea actualizărilor PMR împreună cu RPAS pentru medicamentele autorizate centralizat și/sau la nivel național. Drept urmare, deținătorii de autorizație de punere pe piață trebuie să amâne actualizarea PMR până la procedura viitoare.

Alternativ, deținătorii de autorizație de punere pe piață prezintă o cerere separată de variație pentru actualizarea PMR. (vezi și documentul Întrebări și răspunsuri practice în sprijinul aplicării ghidurilor de variație în cadrul procedurii centralizate, la adresa http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000104.jsp&mid=WC0b01ac0580025b88).

Pentru medicamentele autorizate prin procedură națională, versiunile actualizate ale PMR se depun spre evaluare la autoritatea națională competentă. La actualizare, planul de reducere la minimum a riscurilor trebuie să includă o evaluare a impactului activităților de rutină și/sau suplimentare de reducere la minimum a riscului, după caz (vezi capitolul VB11.4.)

V.C.5.1. Versiuni actualizate ale planului de management al riscului depus în cursul desfășurării unei proceduri

Referitor la un medicament nu poate exista decât o singură versiune „curentă” a PMR. În cazul în care, referitor la medicamentul în cauză, se află în desfășurare mai multe proceduri simultan, care necesită depunerea unui PMR, trebuie înaintat un PMR combinat, cu separarea corespunzătoare a datelor din modulul SIII al PMR.

Dacă, în cursul desfășurării unei proceduri, se depun mai multe actualizări ale PMR, versiunea PMR considerată „curentă” ca bază pentru viitoare actualizări și în scop de trasabilitate a modificărilor, trebuie să fie ultima depusă înainte de formularea opiniei. De exemplu, în ultimele săptămâni înainte de formularea opiniei, PMR poate fi actualizat de mai multe ori astfel încât să reflecte discuțiile PRAC și CHMP aflate în desfășurare, cu referire la, de ex. schimbări de indicații, modificări de redactare a RCP cu impact asupra acțiunii de reducere la minimum a riscului.

În urma finalizării procedurii, versiunea finală trebuie depusă în format eCTD.

În cazul medicamentelor autorizate centralizat, și versiunea finală a PMR convenită la momentul formulării opiniei trebuie depusă ca document în format Word în termen de 15 zile de la data formulării opiniei. PMR trebuie să reflecte rezultatul procedurii, cu eliminarea tuturor trimiterilor și datelor respinse, excepție făcând grupurile de populație care au făcut obiectul unor studii clinice evaluate cu opinie negativă, care pot fi incluse în modulul SIII al PMR, însoțite de adnotări corespunzătoare referitoare la informațiile de expunere.

În lipsa altor solicitări referitoare la planurile de management al riscului actualizate în cursul (ulterior declanșării) unei proceduri, prin utilizarea funcției „Urmărire modificări” trebuie evidențiate modificările efectuate de la începutul procedurii, în timp ce adresa de însoțire trebuie să evidențieze modificările operate ulterior depunerii ultimei versiuni.

În cazul procedurilor aflate în desfășurare, pentru care s-au depus PMR, actualizările „curente” nu trebuie depuse în cursul procedurii.

V.C.6. Procedura de evaluare a planului de management al riscului în cadrul UE

În cadrul UE, responsabilitatea supravegherii a planurilor de management al riscului referitoare la medicamente autorizate fie centralizat, fie în mai multe state membre revine Comitetului de evaluare a riscului în materie de farmacovigilență (PRAC). PRAC desemnează un raportor pentru fiecare PMR, care colaborează strâns cu (co)raportorul/(co)raportorii desemnați de CHMP sau statul membru de referință. Recomandări suplimentare referitoare la detaliile acestui proces urmează să fie adăugate.

De la caz la caz, în cadrul evaluării planurilor de management al riscului, EMA poate solicita consultanță din partea profesioniștilor din domeniul sănătății și a pacienților în vederea colectării opiniilor acestora referitoare la măsurile propuse de reducere la minimum a riscului.

V.C.7. Punerea în aplicare a unor activități suplimentare de reducere la minimum a riscului pentru medicamente autorizate prin procedură centralizată

Pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată există o singură autorizație de punere pe piață valabilă pe întreg teritoriul UE. Cu toate acestea, sistemele de sănătate și practica medicală pot varia semnificativ de la un stat membru la altul, existând în consecință modalități diferite de punere în practică a condițiilor și restricțiilor care însoțesc autorizația de punere pe piață, în funcție de uzanțele naționale. Din acest motiv, există două decizii ale Comisiei – una adresată deținătorului autorizației de punere pe piață, în care se prezintă aspectele esențiale ale condițiilor și restricțiilor care trebuie aplicate de către acesta, și una adresată autorității competente a statului membru, prin care i se încredințează responsabilitatea pentru asigurarea implementării de către deținătorul autorizației de punere pe piață a aspectelor esențiale vizate de condițiile și/sau restricțiile pe teritoriul propriu. Modalitatea de aplicare a unor astfel de aspecte esențiale la nivelul fiecărui stat membru constituie un subiect de discuție și acord între autoritatea competentă națională și deținătorul autorizației de punere pe piață. În cazul medicamentelor autorizate prin procedură centralizată, care este foarte probabil să necesite activități majore de reducere la minimum a riscului, deținătorilor de autorizație de punere pe piață li se recomandă ca, în etapa de elaborare a planului de reducere la minimum a riscurilor, să analizeze împreună cu autoritățile competente naționale, fezabilitatea modalităților de aplicare a acțiunilor vizate.

În ceea ce privește medicamentele care necesită activități suplimentare de reducere la minimum a riscului, responsabilitatea asigurării respectării tuturor condițiilor sau restricțiilor referitoare la utilizarea medicamentului în condiții de siguranță, înainte de lansarea medicamentului pe piața unui anumit stat, revine deținătorului autorizației de punere pe piață și autorității competente naționale.

Deținătorii de autorizație de punere pe piață răspund de asigurarea respectării condițiilor de autorizare de punere pe piață pentru medicamentul deținut, la nivelul tuturor piețelor naționale în care este utilizat în SEE.

Totodată, autoritățile competente naționale trebuie să asigure îndeplinirea condițiilor și aplicarea pe teritoriul propriu a restricțiilor referitoare la utilizarea medicamentului autorizat centralizat în condiții de siguranță și eficacitate, indiferent de proveniența medicamentului.

V.C.8. Transparență

Autoritățile competente ale statelor membre pun la dispoziția publicului rapoarte publice de evaluare și rezumate ale planurilor de management al riscului [REG Art. 26(1), Legea 95/2006, republicată Art. 833].

Pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată EMA întreprinde următoarele:

- publică un rezumat al PMR;
- include tabelele referitoare la PMR în Raportul public european de evaluare (EPAR), inclusiv informații despre medicamentul și condițiile de autorizare pentru punere pe piață.

Pentru promovarea sănătății publice, EMA pune la dispoziția publicului (fie la cerere, fie pe portalul său web):

- chestionarele cuprinse în planul de management al riscului pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată, utilizate pentru strângerea de informații referitoare la anumite reacții adverse specificate;
- detalii referitoare la materialele educaționale sau alte activități suplimentare de reducere la minimum a riscului, solicitate drept condiție de autorizare pentru punere pe piață (inclusiv specimene);
- detalii referitoare la registre de afecțiuni sau substanțe, întocmite în cadrul planului de farmacovigilență pentru medicamentele autorizate prin procedură centralizată.

Autoritățile naționale competente furnizează detalii referitoare la modalitatea în care intenționează să pună în aplicare prevederile Art. 833 din Legea 95/2006, republicată.

Hotărârea
Nr. 31/30.09.2015

**referitoare la aprobarea criteriilor pe baza cărora ANMDM acceptă
furnizarea de mostre gratuite, aprobarea condițiilor de obținere a acordului
de furnizare a mostrelor gratuite ale medicamentelor de uz uman autorizate
de punere pe piață în România și aprobarea procedurii privind furnizarea
mostrelor gratuite ale medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe
piață în România**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 30.09.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

Hotărâre

Art. 1 – Se aprobă criteriile pe baza cărora ANMDM acceptă furnizarea de mostre gratuite ale medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piață în România, prezentate în Anexa Nr. 1 care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2 - Se aprobă condițiile de obținere a acordului de furnizare a mostrelor gratuite ale medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piață în România, prezentate în Anexa Nr. 2 care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 3 - Se aprobă procedura privind furnizarea mostrelor gratuite ale medicamentelor de uz uman autorizate de punere pe piață în România, prezentată în Anexa Nr. 3 care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 4. – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri, se anulează HCS 17/2009, HCS 3/2010, HCS 4/2011.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

**Criteriile pe baza cărora ANMDM
acceptă furnizarea de mostre gratuite ale medicamentelor de uz uman**

În conformitate cu prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, ANMDM acceptă furnizarea de mostre gratuite, în mod excepțional, pentru familiarizarea medicilor prescriptori cu un anumit medicament, respectiv pentru acumularea de experiență în utilizarea acestuia și pentru folosirea în situații de urgență.

Criteriile pe baza cărora ANMDM acceptă furnizarea de mostre gratuite de medicamente sunt următoarele:

1. Medicament cu Denumire Comună Internațională (DCI) unică în România/Uniunea Europeană, comercializat în România de cel mult 3 ani de la introducerea efectivă a medicamentului autorizat pe piața farmaceutică din România.
2. Medicament cu combinație nouă de DCI în România/Uniunea Europeană, comercializat în România de cel mult 3 ani de la introducerea efectivă a medicamentului autorizat pe piața farmaceutică din România.
3. Medicamente pentru terapii avansate, medicamente orfane, comercializat în România de cel mult 3 ani de la introducerea efectivă a medicamentului autorizat pe piața farmaceutică din România.
4. Medicament original cu autorizație de punere pe piață eliberată prin procedura națională/centralizată, comercializat în România de cel mult 3 ani de la momentul introducerii în lista medicamentelor compensate/gratuite.
5. Medicament generic cu autorizație de punere pe piață eliberată prin procedura națională/centralizată/MRP/DCP, comercializat în România de cel mult 1 an de la momentul introducerii în lista medicamentelor compensate/gratuite.
6. Medicament pentru care ANMDM a aprobat pentru același DCI o indicație terapeutică nouă sau o formă farmaceutică nouă, dacă se justifică; în acest caz se acceptă furnizarea de mostre gratuite cel mult 3 ani de la momentul aprobării variației la termenii APP.
7. Medicament biosimilar, cu autorizație de punere pe piață eliberată prin procedura centralizată/MRP/DCP, comercializat în România de cel mult 1 an de la momentul introducerii efective pe piața farmaceutică din România.

Pentru susținerea solicitării acceptului de furnizare de mostre gratuite, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să facă dovada introducerii efective a medicamentului autorizat pe piața farmaceutică din România, precum și să informeze ANMDM cu privire la data introducerii medicamentului respectiv în lista de medicamente compensate/gratuite.

**Condiții de obținere a acordului de furnizarea mostrelor gratuite ale medicamentelor
de uz uman autorizate de punere pe piață în România**

Art. 1. - Pentru a furniza mostre medicale gratuite ale medicamentelor de uz uman care sunt autorizate de punere pe piață în România, conform prevederilor art. 822 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, este necesar ca deținătorii autorizației de punere pe piață (DAPP) să transmită la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) – Departamentul inspecție farmaceutică (DIF):

- denumirea distribuitorului autorizat de ANMDM care depozitează mostre medicale gratuite ale produselor respectivului DAPP, însoțită de contractul de prestări servicii încheiat cu respectiva societate;

- lista actualizată cu medicamentele furnizate ca mostre medicale gratuite;

- procedura privind modul în care DAPP gestionează furnizarea mostrelor medicale gratuite;

- decizia DAPP/reprezentantului său în România privind desemnarea persoanei responsabile să gestioneze mostre medicale gratuite, cu precizarea calității acestei persoane și a postului ocupat de aceasta în organigrama societății, pentru a demonstra respectarea prevederilor art. 3 lit. a) din Anexa 3 a prezentei HCS;

- macheta ambalajului secundar inscripționat ca mostră medicală gratuită;

- declarația pe propria răspundere a DAPP/reprezentantului său în România cu privire la introducerea efectivă a medicamentului autorizat pe piața farmaceutică din România.

Art. 2. – Acordul ANMDM pentru furnizarea mostrelor medicale gratuite ale medicamentelor de uz uman este valabil o perioadă de 1 an calendaristic (12 luni) de la data emiterii.

Art. 3. - La sfârșitul anului pentru care a fost valabil acordul de furnizare a mostrelor, DAPP are obligația raportării la ANMDM – DIF a distribuției mostrelor gratuite de medicamente, conform formularului de mai jos:

„Situatie privind gestionarea mostrelor medicale gratuite de către DAPP/reprezentantul în România al DAPP, în perioada

Nr. crt.	Denumire comercială	DCI	Mărime de ambalaj mostre	Serie de fabricație și data de expirare mostre	Număr mostre primit de DAPP	Distribuitor angro care a primit mostre	Număr mostre furnizat distribuitorului	Nr. solicitări mostre primite de DAPP	Medic solicitant mostre
1.									

Stoc mostre existent la data raportării (se va completa pentru fiecare medicament aprobat a fi distribuit ca mostre):

Data,

Numele în clar și semnătura persoanei responsabile a DAPP/reprezentantului în România al DAPP”

Art. 4. - În cazul în care, la sfârșitul anului pentru care a fost valabil acordul ANMDM, a rămas nedistribuită o anumită cantitate de mostre medicale gratuite, este necesară solicitarea la ANMDM a unui nou acord pentru furnizarea mostrelor medicale gratuite, cu respectarea criteriilor și a condițiilor aprobate prin prezenta hotărâre.

**Procedura privind furnizarea mostrelor gratuite ale medicamentelor de uz uman
autorizate de punere pe piață în România**

Art. 1. – Prezenta procedură stabilește modul de gestionare a mostrelor gratuite ale medicamentelor de uz uman furnizate de către Deținătorii de Autorizații de Punere pe Piață (DAPP) numai persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze astfel de produse.

Art. 2. - Prezenta procedură se aplică tuturor Deținătorilor de Autorizații de Punere pe Piață și/sau reprezentanților acestora (reprezentanțe, prestatori de servicii de specialitate, distribuitori angro care sunt și DAPP).

Art. 3. - Pentru a furniza mostre medicale gratuite DAPP sau reprezentanții acestora în România trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

a) să desemneze o persoană responsabilă cu gestionarea acestei activități (Director de Produs, Director de Marketing, Director Logistic – în acord cu organigrama fiecărei societăți)

b) să elaboreze o procedură privind gestionarea mostrelor medicale gratuite furnizate

c) să încheie un contract de custodie și prestări servicii logistice farmaceutice cu un distribuitor angro autorizat de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM)

d) să dețină evidențe privind cantitatea de mostre primită de la DAPP/producător și documentele de calitate care însoțesc produsele

e) să dețină evidențe privind solicitările de mostre din partea persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze

f) să dețină evidența centralizată a mostrelor medicale gratuite furnizate în acord cu solicitările confirmate de către persoana desemnată.

Art. 4. - Toate documentele trebuie completate, datate și semnate de către persoanele implicate în derularea procedurii, urmând a fi aprobate de către persoana desemnată menționată la art. 3 lit.a) din prezenta procedură.

Art. 5. - Distribuitorii angro care depozitează și/sau transportă mostre medicale gratuite au aceleași responsabilități ca și în situația depozitării/transportului medicamentelor din portofoliul propriu pe care le distribuie (să păstreze înregistrări privind monitorizarea condițiilor de conservare pe perioada depozitării și/sau transportului și evidențe privind gestiunea cantitativă a mostrelor).

Art. 6. - Înregistrările aferente procedurii de gestionare a mostrelor trebuie să conțină suficiente informații pentru a permite trasabilitatea fiecărei serii de mostră furnizată.

Art. 7. - Mostrele medicale gratuite furnizate persoanelor desemnate trebuie să respecte integral prevederile Art. 822, Capitolul IX din Legea 95/2006, Titlul XVIII Medicamentul, republicată.

Art. 8. - În situația în care mostrele nu sunt inscripționate de către producător, în conformitate cu Art. 822 lit. d) și e), cu mențiunea „mostră medicală gratuită – nu este destinată vânzării” sau cu o mențiune cu același înțeles, operația de etichetare/reetichetare trebuie efectuată pe un flux de fabricație autorizat în acord cu prevederile Art. 755 din Legea nr. 95/2006 republicată.

Art. 9. - Conform prevederilor art. 822 din Legea nr. 95/2006 republicată, „mostrele gratuite se oferă, în mod excepțional, numai persoanelor calificate să prescrie sau să distribuie” medicamente; numărul de mostre gratuite furnizate trebuie să fie în acord cu posologia aprobată în rezumatul caracteristicilor produsului, dar limitat la tratamentul pentru maximum 3 luni a cel mult 10 pacienți/an/medic pentru fiecare medicament de uz uman.

Art. 10. - Înainte de furnizarea mostrelor medicale gratuite, DAPP sau reprezentantul său în România are obligația de a obține de la ANMDM acordul privind furnizarea respectivelor mostre, respectiv reînnoirea acestuia, după caz.

Art. 11 - Obligația raportării situației privind gestionarea mostrelor medicale gratuite (anual) revine persoanei desemnate la art. 3, lit. a) din prezenta procedură.

Art. 12. - DAPP care, la data intrării în vigoare a prezentei hotărâri, furnizează mostre medicale în baza acordurilor emise de ANMDM conform criteriilor 1, 2 sau 3 din Anexa nr. 1 la HCS 4/2011, au obligația de le reînnoi în termen de 3 luni de la data intrării în vigoare a prezentei hotărâri.

Art. 13.- Nerespectarea dispozițiilor prezentei hotărâri se sancționează potrivit prevederilor Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată.

HOTĂRÂREA

Nr. 32/30.09.2015

referitoare la aprobarea versiunii în limba română a Termenilor Standard aprobați de Comisia Farmacopeii Europene pentru formele farmaceutice dozate cu administrare pulmonară

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 30.09.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă versiunea în limba română a Termenilor Standard aprobați de Comisia Farmacopeii Europene (și care se regăsesc în *baza de date a Directoratului European pentru Calitatea Medicamentului – EDQM, complet revizuită, versiunea 14 noiembrie 2014*) pentru formele farmaceutice dozate cu administrare pulmonară, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

FORME FARMACEUTICE DOZATE CLASIFICATE DUPA LOCUL DE ADMINISTRARE

FORME FARMACEUTICE CU ADMINISTRARE PULMONARA

Nr. Crt.	Statut	Termen standard complet		Definitie
		Limba engleza	Limba romana	
1	Respins	<i>Aerosol</i>	<i>Aerosol</i>	Termen respins. Este un termen general care se poate aplica oricarei dispersii ale unor particule solide sau lichide in aer si este inadecvat ca TS pentru a descrie un produs farmaceutic. Cand intentia este de a se referi la un preparat presurizat de inhalat care se prezinta intr-un inhalator cu doza masurata, trebuie sa se foloseasca termenul existent adecvat, cum ar fi "Emulsie de inhalat presurizata", "Solutie de inhalat presurizata", sau "Suspensie de inhalat presurizata".
2	Curent - Nou	<i>Concentrate for nebuliser solution</i>	<i>Concentrat pentru soluție pentru nebulizator</i>	Preparat lichid care trebuie diluat in lichidul specificat pentru a se obtine o soluție pentru nebulizator.
3	Curent - Revizuit	<i>Endotracheopulmonary instillation, powder for solution</i>	Initial: Pulbere pentru solutie destinata instilatiei endotraheopulmonara Revizuit: Pulbere pentru soluție pentru instilatie endotraheopulmonara	(Draft) Preparat solid, care consta din una sau mai multe substante active sub formă de pulbere, care se dizolva in solventul apos specificat pentru a se obtine o solutie pentru administrare endotraheopulmonara.
4	Curent - Nou	<i>Endotracheopulmonary instillation, powder for suspension</i>	<i>Pulbere pentru suspensie pentru instilatie endotraheopulmonara</i>	Preparat solid care consta din una sau mai multe substanțe sub formă de pulbere , inclusiv pulbere liofilizată, care se disperseaza in lichidul specificat pentru a se obtine o suspensie pentru instilatie endotraheopulmonara.
5	Curent	<i>Endotracheopulmonary instillation, solution</i>	<i>Soluție pentru instilatie endotraheopulmonara</i>	(Draft) Preparat lichid care consta dintr-o solutie apoasa care se administreaza prin instilatie in trahee sau / si bronhii. Preparatele care se administreaza prin inhalare sunt excluse.
6	Curent	<i>Endotracheopulmonary instillation, suspension</i>	<i>Suspensie pentru instilatie endotraheopulmonara</i>	(Draft) Preparat lichid care consta dintr-o suspensie apoasa care se administreaza prin instilatie in trahee sau / si bronhii. Preparatele care se administreaza prin inhalare sunt excluse.
7	Retras	<i>Inhalation gas</i>	<i>Gaz de inhalat</i>	Termen retras; inlocuit cu "Gaz medicinal comprimat".
8	Retras	<i>Inhalation impregnated pad</i>		Termen retras ; inlocuit cu "Vapori de inhalat, tampon impregnat" .

9	Curent	<i>Inhalation powder</i>	<i>Pulbere de inhalat</i>	Preparat solid, de obicei multidoza care se administreaza prin inhalare. Preparatul consta din una sau mai multe pulberi ale unei/ unor substante active care se administreaza printr-un inhalator pentru pulberi uscate prevazut cu mecanism dozator. Sunt excluse "Pulbere de inhalat" ' Capsule " , "Pulbere unidoza de inhalat".
10	Curent - Revizuit	<i>Inhalation powder, hard capsule</i>	Initial : Capsula cu pulbere de inhalat Revizuit: Pulbere de inhalat, capsulă	(Draft) Preparat solid, unidoza destinat administrării prin inhalare. Preparatul consta in una sau mai multe substante active sub forma de pulbere incluse intr-o capsula gelatinoasa tare. Capsula este introdusa intr-un inhalator care genereaza aerosoli.
11	Curent	<i>Inhalation powder, pre-dispensed</i>	<i>Pulbere de inhalat unidoza</i>	(Draft) Preparat solid, unidoza care se administreaza prin inhalare. Preparatul consta in una sau mai multe substante active sub forma de pulbere care se prezinta intr-o forma farmaceutica adecvata , alta decat capsulele gelatinoase tari. Preparatul este introdus intr-un inhalator de pulberi care genereaza aerosoli.
12	Curent - Revizuit	<i>Inhalation powder, tablet</i>	Initial: Comprimat pentru pulbere de inhalat Revizuit : Pulbere de inhalat, comprimat	Preparat solid, multidoza, care se administreaza prin inhalare. Doza de pulbere de inhalat se obtine din comprimat printr-un mecanism dozator cu care este prevazut inhalatorul, de exemplu prin raziunea unei mici cantitati de pulbere din comprimat.
13	Curent	<i>Inhalation solution</i>	<i>Soluție de inhalat</i>	Preparat lichid, de obicei multidoza, care consta dintr-o solutie care se administreaza prin inhalare. Preparatul este conditionat intr-un recipient nepresurizat prevazut cu mecanism dozator . Sunt excluse " Solutie pentru nebulizator" si "Solutie de inhalat presurizata".
14	Curent - Revizuit	<i>Inhalation vapour, capsule</i>	Initial: Capsula pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, capsula	(Draft) Preparat solid sub forma de capsula, care genereaza vapori de inhalat pentru un efect local. Vaporii se obtin de obicei prin introducerea capsulei intregi sau doar a continutului capsulei in apa fierbinte.
15	Curent - Revizuit	<i>Inhalation vapour, effervescent tablet</i>	Initial: Comprimat efervescent pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, comprimat efervescent	

16	Curent - Revizuit	Inhalation vapour, emulsion	Initial: Emulsie pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, emulsie	
17	Curent - Revizuit	Inhalation vapour, impregnated pad	Initial: Tampon impregnat pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, tampon impregnat	Dupa reevaluare si din motive de armonizare cu alti termeni inruditi, acest termen inlocuieste " tampon impregnat pentru inhalare".
18	Curent - Revizuit	Inhalation vapour, impregnated plug	Initial : Suport impregnat pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, suport impregnat	Suport impregnat care genereaza vapori de inhalat , de exemplu de catre un pacient care ii inhaleaza printr-un dispozitiv care contine suportul, inspirand aerul prin sau deasupra acestuia; dispozitivul transforma in vapori ingredientul/ ele activ/e cu care este impregnat suportul.
19	Curent - Revizuit	Inhalation vapour, liquid	Initial: Lichid pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, lichid	Preparat lichid care consta dintr-o substanta activa lichida in sine , cum ar fi uleiurile esentiale sau anestezicele volatile. Vaporii pot fi generati prin introducerea lichidului in apa fierbinte sau prin utilizarea unui dispozitiv de vaporizare.
20	Curent - Revizuit	Inhalation vapour, ointment	Initial: Unguent pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, unguent	(Draft) Preparat semisolid care consta dintr-un unguent care genereaza vapori de inhalat pentru a se obtine un efect local .
21	Curent - Revizuit	Inhalation vapour, powder	Initial: Pulbere pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, pulbere	(Draft) Preparat solid care consta in una sau mai multe substante active sub forma de pulbere care genereaza vapori de inhalat pentru a se obtine un efect local. Vaporii sunt generati, de obicei, prin introducerea pulberii in apa fierbinte.
22	Curent - Revizuit	Inhalation vapour, solution	Initial: Solutie pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, solutie	(Draft) Preparat lichid care consta dintr-o solutie care genereaza vapori de inhalat pentru a se obtine un efect local. Vaporii sunt generati, de obicei, prin introducerea solutiei in apa fierbinte.
23	Curent - Revizuit	Inhalation vapour, tablet	Initial: Comprimat pentru vapori de inhalat Revizuit: Vapori de inhalat, comprimat	(Draft) Preparat solid care genereaza vapori pentru administrare prin inhalare, pentru a se obtine un efect local. Vaporii sunt generati, de obicei, prin introducerea comprimatului in apa fierbinte.

24	Retras	<i>Liquefied gas for dental use</i>	<i>Gaz lichefiat pentru uz dentar</i>	Nu se mai utilizeaza. Se considera a fi un dispozitiv medical si in afara domeniului de aplicare al termenilor standard.
25	Curent - Revizuit	<i>Medicinal gas, compressed</i>	Initial: Gaz medicinal, comprimat Revizuit: Gaz medicinal comprimat	Un gaz ambalat sub presiune, care la temperatura de -50 ⁰ C este in intregime in stare gazoasa.
26	Curent - Revizuit	<i>Medicinal gas, cryogenic</i>	Initial: Gaz medicinal, criogenic Revizuit: Gaz medicinal criogenic	Gaz care se lichefiaza la presiunea de 1,013 bari si la temperatura de -150 ⁰ C.
27	Curent - Revizuit	<i>Medicinal gas, liquefied</i>	Initial: Gaz medicinal, lichefiat Revizuit: Gaz medicinal lichefiat	Gaz ambalat sub presiune, partial in stare lichida (gazul deasupra lichidului) la temperatura de -50 ⁰ C .
28	Curent - Revizuit	<i>Nebuliser emulsion</i>	Initial: Emulsie de inhalat prin nebulizator Revizuit: Emulsie pentru nebulizator	Preparat lichid care consta dintr-o emulsie care se inhaleaza pentru un efect local sau eliberare sistemica. Emulsia se transforma in aerosoli intr-un nebulizator de uz continuu sau intr-un nebulizator cu doze masurate.
29	Curent - Revizuit	<i>Nebuliser solution</i>	Initial: Solutie de inhalat prin nebulizator Revizuit: Solutie pentru nebulizator	Preparat lichid care consta dintr-o solutie care se administreaza prin inhalare. Solutia este transformata in aerosoli printr-un nebulizator de uz continuu sau printr-un nebulizator cu doze masurate.
30	Curent - Revizuit	<i>Nebuliser suspension</i>	Initial: Suspensie de inhalat prin nebulizator Revizuit: Suspensie pentru nebulizator	Preparat lichid care consta dintr-o suspensie care se administreaza prin inhalare. Emulsia este transformata in aerosol printr-un nebulizator de uz continuu sau printr-un nebulizator cu doze masurate.
31	Curent - Revizuit	<i>Oral solution/concentrate for nebuliser solution</i>	Initial: Soluție orală/concentrat pentru soluție de inhalat prin nebulizator Revizuit: Soluție orală/concentrat pentru soluție pentru nebulizator	
32	Curent - Revizuit	<i>Powder for nebuliser solution</i>	Initial: Pulbere pentru soluție de inhalat prin nebulizator Revizuit: Pulbere pentru solutie pentru nebulizator	Preparat solid format din una sau mai multe substante active sub forma de pulbere care se dizolva in lichidul specificat pentru a se obtine o solutie pentru nebulizator.
33	Respins	<i>Powder for nebuliser solution/solution for injection/infusion</i>	<i>Pulbere pentru soluție pentru nebulizator / solutie injectabila / perfuzabila</i>	Termen respins. Un astfel de termen nu este adecvat din motive de siguranta, din cauza cerintelor microbiologice diferite pentru caile de administrare la care se refera.

34	Curent - Revizuit	<i>Powder for nebuliser suspension</i>	<i>Initial: Pulbere pentru suspensie de inhalat prin nebulizator</i> <i>Revizuit: Pulbere pentru suspensie pentru nebulizator</i>	Preparat solid din una sau mai multe substante active sub forma de pulbere care se disperseaza in lichidul specificat, pentru a se obtine o suspensie pentru nebulizator.
35	Curent	<i>Pressurised inhalation, emulsion</i>	<i>Emulsie de inhalat presurizata</i>	Preparat lichid, de obicei multidoza, care consta dintr-o emulsie care se administreaza prin inhalare. Preparatul este conditionat intr-un recipient presurizat cu valva dozatoare .
36	Curent	<i>Pressurised inhalation, solution</i>	<i>Soluție de inhalat presurizata</i>	Preparat lichid, de obicei multidoza, care consta dintr-o solutie care se administreaza prin inhalare. Preparatul este conditionat intr-un recipient presurizat , de obicei prevazut cu valva dozatoare .
37	Curent	<i>Pressurised inhalation, suspension</i>	<i>Suspensie de inhalat presurizata</i>	Preparat lichid, de obicei multidoza, care consta dintr-o suspensie care se administreaza prin inhalare. Preparatul este conditionat intr-un recipient presurizat prevazut cu o valva dozatoare.
38	Curent	<i>Solution for provocation test</i>	<i>Solutie pentru testul de provocare</i>	Produs alergen pentru testul de provocare pe caile de administrare nazala, oftalmica sau la nivelul bronhiilor.

Legenda:

Curent (in eng. **Current**) = termen standard (TS) aprobat pentru utilizare de catre Comisia Farmacopeii Europene (FE); versiunea in limba romana a fost aprobata intr-o sedinta anterioara a Consiliului Stiintific al ANM / ANMDM.

Curent – NOU = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE , versiunea in limba romana este supusa aprobarii in sedinta CS al ANMDM din 30.09.2015.

Retras (in eng **deprecated**) = TS nu este aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE; nu este eliminat fizic din baza de date, fiind mentinut pentru a se asigura trasabilitatea termenului standard.

Respins (in eng **rejected**) = TS a fost respins la evaluarea in cadrul Grupului de lucru pentru TS al EDQM si nu este aprobat pentru utilizare ca TS; este inclus in baza de date pentru a se evita trimiterea de noi solicitari pentru acest termen, la Comisia FE.

Draft = definitia este in curs de evaluare in cadrul Grupului de lucru pentru TS al EDQM.

Curent revizuit = TS aprobat pentru utilizare de catre Comisia FE;

in sedinta CS din 30.09.2015 se supune aprobarii o noua traducere in lb romana a TS

HOTĂRÂREA

Nr. 33/30.09.2015

referitoare la aprobarea principiilor ANMDM de evaluare a programelor de reduceri de coplată acordate pacienților pentru facilitarea accesului la medicamentele prescrise

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 30.09.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea:

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se aprobă principiile ANMDM de evaluare a programelor de reduceri de coplată acordate pacienților pentru facilitarea accesului la medicamentele prescrise, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,
Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

PRINCIPIILE ANMDM

de evaluare a programelor de reduceri de coplată acordate pacienților pentru facilitarea accesului la medicamentele prescrise

Implementarea unor programe de reducere parțială sau totală a costului suportat de pacienți în cazul tratamentelor cu anumite medicamente și dispozitive medicale este necesară pentru facilitarea accesului pacienților la tratamentul prescris la un cost mai accesibil, evitându-se astfel riscul de întrerupere a tratamentului și de agravare a stării de sănătate a pacienților.

Platforma aferentă unui program de reducere de coplată implică procese în care interacționează următorii: deținători ai autorizației de punere pe piață a produselor înscrise în programul de reducere de coplată sau reprezentanți ai acestora, administratorul de program, farmaciile aderente și pacienții.

Reducerile de coplată se pot acorda pentru orice produs înscris în program și care este prescris de medic pacientului, putând completa reducerile acordate de asiguratorii de stat (sau privați) și fiind suportate în final de către deținătorii autorizației de punere pe piață pentru produsele înscrise în programul de reducere de coplată sau de reprezentanți ai acestora.

Pentru ca programele de reducere de coplată să nu se califice drept promovare a medicamentelor în înțelesul Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, republicată, dar și pentru a nu se considera că reprezintă o acțiune de stimulare a distribuirii medicamentelor, programele de reduceri de coplată trebuie derulate cu respectarea strictă a următoarelor principii:

- 1- Toți pacienții au acces egal la reducerile de coplată oferite în cadrul unui program. Totuși, pot fi definite criterii de susținere a unor categorii sociale. Fiecare pacient înscris în program va beneficia lunar (sau trimestrial, în funcție de prescripție) de o reducere de coplată maximă (limitativă) pentru un anumit produs, aceasta limitare făcându-se în funcție de doza maximă lunară (trimestrială) stabilită conform schemei de tratament și indicațiilor de dozare ale produsului.
- 2- Medicul prescriptor va putea informa pacienții cu privire la programe și la beneficiile ce decurg din participarea la astfel de programe numai după ce medicamentul inclus în program a fost deja prescris pacientului, în baza independenței profesionale și a libertății de decizie medicală a medicului prescriptor.
- 3- Toți deținătorii de autorizații de punere pe piață, respectiv reprezentanții acestora, au acces egal și pot înscrie orice produs în programe de reduceri de coplată. Suma compensată de către deținătorii autorizației de punere pe piață sau reprezentanții acestora va fi stabilită independent de către aceștia și va fi în cifra absolută raportată la unitatea terapeutică a medicamentului respectiv.
- 4- Programele de reduceri de coplată trebuie să fie deschise oricărei farmacii care dorește să participe la program.
- 5- În cadrul unui program de reducere de coplată nu este permisă existența unei relații directe între deținătorii de autorizații de punere pe piață sau reprezentanții lor, pe de o parte și medicul prescriptor, farmacie sau pacient pe de altă parte și nici schimbul de informații direct între aceștia.

- 6- Respectarea cerințelor de mai sus implică existența unui administrator independent care să administreze în mod direct programul de reducere de coplată, asigurând totodată și platforma de decontare a sumelor aferente reducerilor de coplată. Decontarea reducerilor de coplată se va face doar între deținătorul autorizației de punere pe piață sau reprezentantul acestuia și administratorul de program și respectiv între administratorul de program și farmacia aderentă, în baza tranzacțiilor raportate de farmacii. Nu este permisă includerea altor operatori (distribuitori, agenți economici, etc.) în procesul de decontare a reducerilor de coplată.
- 7- Având în vedere accesul limitat la informații referitoare la tranzacțiile din sistem, deținătorii de autorizații de punere pe piață, respectiv reprezentanții lor, pot desemna un auditor independent pentru a audita corectitudinea tranzacțiilor raportate de către administratorul de program, dar nu vor putea avea acces la detaliile despre tranzacții.
- 8- Toate programele de reduceri de coplată vor fi bazate pe un card nominal, unic per pacient și care nu va conține informații referitoare la un anumit producător, produs sau tratament.
- 9- Nu sunt permise alte sisteme de acordare de reduceri de coplată către pacienți (voucher, cupon, tichet valoric sau alte mecanisme de discount comercial, etc.), acestea fiind susceptibile de a permite direct sau indirect transferul de informații între participanți.
- 10- Înrolarea pacienților în program, distribuirea cardurilor către aceștia și gestionarea cardurilor se va face doar de către administratorul de program. Este interzisă înrolarea de pacienți, precum și emiterea și eliberarea de carduri pacienților de către deținătorii de autorizații de punere pe piață, respectiv reprezentanții lor, sau de către medicii prescriptori.
- 11- Administratorul de program poate fi orice persoană juridică independentă, neafiliată deținătorilor de autorizații de punere pe piață sau reprezentanților acestora și care asigură controlul și administrarea programelor.
- 12- Administratorul de program trebuie să îndeplinească toate condițiile prevăzute de lege pentru a procesa date cu caracter personal. Administratorul nu poate oferi informații celorlalți participanți la program, referitoare la farmacie, pacienți sau medici prescriptori.
- 13- Administratorul este responsabil de asigurarea securității sistemului și a confidențialității informațiilor procesate, asigurând controlul fluxurilor informaționale între diverșii participanți la programul de reducere de coplată.
- 14- Administratorul de program trebuie să asigure întreaga infrastructură (hardware, software, etc.), precum și suportul logistic necesar derulării programelor, fiind responsabil de integritatea și acuratețea informațiilor procesate. În acest scop, Administratorul de program va avea certificare ISO 9001 și ISO 27001 din rațiuni de asigurare a unui grad ridicat al securității datelor administrate.

HOTĂRÂREA

Nr. 34/30.09.2015

referitoare la respingerea cererii de modificare a statutului la eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală pentru medicamentul Gingium 40 mg, 80 mg și 120 mg, comprimate filmate

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 30.09.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se respinge cererea de modificare a statutului la eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru medicamentul Gingium 40 mg, 80 mg și 120 mg, comprimate filmate, ca urmare a nerespectării criteriilor de evaluare aprobate prin HCS nr. 4/2009 referitoare la aprobarea ghidului privind schimbarea clasificării pentru eliberare a medicamentelor de uz uman

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

HOTĂRÂREA

Nr. 35/30.09.2015

referitoare la amânarea adoptării unei hotărâri privind cererea de modificare a statutului la eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală pentru medicamentul Lagosa 150 mg drajeuri (silibină)

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 374/02.04.2014, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 30.09.2015, în conformitate cu art. 12 (5) al Hotărârii Guvernului României nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. unic - Se amână adoptarea unei hotărâri privind cererea de modificare a statutului la eliberare, de la eliberare pe bază de prescripție medicală la eliberare fără prescripție medicală, pentru medicamentul Lagosa 150 mg drajeuri (silibină), până la adoptarea, de către Comitetul pentru medicamente din plante al Agenției Europene a Medicamentului, a monografiei UE pentru produsul vegetal *Silybum marianum*, fructus.

PREȘEDINTELE
Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
și a Dispozitivelor Medicale,

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2015

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
1	ACC JUNIOR	granule pt. sol orală	20 mg/ml	acetylcysteinum	Salutas Pharma GmbH, Germania/ Hexal, Germania	DD8196, DD8197, DS2296, EC6799, DW3815, EB3707	Rezultate în afara Specificației, obținute în timpul studiilor de stabilitate pe termen lung	Retragere și distrugere	29.06.2015
2	IRBESARTAN TORRENT	comprimate filmate	300 mg	irbesartanum	Torrent Pharma	1305000433	Decizia Comisiei Europene nr. C(2015)5100-final din 16.07.2015: suspendarea APP-urilor pentru care studiile de bioechivalență au fost efectuate la sediul din Hyderabad al GVK Biosciences	Retragere și distrugere	30.07.2015
3	APSTAR	comprimate cu elib prelungita	35 mg	trimetazidinum dichlorh.	Glenmark Pharmaceuticals S.R.O., Rep. Cehă	G500108	Decizia Comisiei Europene nr. C(2015)5100-final din 16.07.2015: suspendarea APP-urilor pentru care studiile de bioechivalență au fost efectuate la sediul din Hyderabad al GVK Biosciences	Retragere și distrugere	30.07.2015
4	DESLORATADINA ALVOGEN	comprimate filmate	5 mg	desloratadinum	Geneparm Grecia/ Alvogen IPCo S.ar.l, Luxemburg	141625	Decizia Comisiei Europene nr. C(2015)5100-final din 16.07.2015: suspendarea APP-urilor pentru care studiile de bioechivalență au fost efectuate la sediul din Hyderabad al GVK Biosciences	Retragere și distrugere	30.07.2015
5	TELMISARTAN Dr. REDDY'S	comprimate	40 mg	telmisartanum	Dr. Reddy's Laboratories	B401727	Decizia Comisiei Europene nr. C(2015)5100-final din 16.07.2015: suspendarea APP-urilor pentru care studiile de bioechivalență au fost efectuate la sediul din Hyderabad al GVK Biosciences	Retragere și distrugere	30.07.2015
6	TELMISARTAN Dr.	comprimate	80 mg	telmisartanum	Dr. Reddy's	B401795	Decizia Comisiei Europene nr.	Retragere și	30.07.2015

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
	REDDY'S				Laboratories		C(2015)5100-final din 16.07.2015: suspendarea APP-urilor pentru care studiile de bioechivalență au fost efectuate la sediul din Hyderabad al GVK Biosciences	distrugere	
7	LEVETIRACETAM DR.REDDY'S	comprimate filmate	500 mg	levetiracetamum	Dr. Reddy's Laboratories	C404052	Decizia Comisiei Europene nr. C(2015)5100-final din 16.07.2015: suspendarea APP-urilor pentru care studiile de bioechivalență au fost efectuate la sediul din Hyderabad al GVK Biosciences	Retragere și distrugere	30.07.2015
8	LEVETIRACETAM DR.REDDY'S	comprimate filmate	1000 mg	levetiracetamum	Dr. Reddy's Laboratories	C205749	Decizia Comisiei Europene nr. C(2015)5100-final din 16.07.2015: suspendarea APP-urilor pentru care studiile de bioechivalență au fost efectuate la sediul din Hyderabad al GVK Biosciences	Retragere și distrugere	30.07.2015
9	ULTRAPROCT	unguent rectal		combinații	Intendis Man. SPA, Italia/ Bayer Pharma AG, Romania	33155A, YY002V9	Produs pentru care a expirat termenul de 1 an (prevăzut de OMS nr. 1810/2006) după aprobarea de către ANMDM a transferului autorizației de punere pe piață (APP) nr. 1411/2009/02	Retragere și distrugere	05.08.2015
10	PARASINUS	comprimate		combinații	GSK Consumer Healthcare/ Europharm Romania SRL	2307÷2310, 2312÷2348, 2350÷2399, 2400÷2499, 2500, 2592	Produs pentru care a expirat termenul de 1 an (prevăzut de OMS nr. 1810/2006) după aprobarea de către ANMDM a transferului autorizației de punere pe piață (APP) nr. 3193/2003/01	Retragere și distrugere	05.08.2015
11	ZAVEDOS	pulb ptr sol inj	5 mg	idarubicinum	Actavis Italy SPA, Italia/Pfizer Europe MA EEG, Marea Britanie	4YE0031	Au fost identificate 2 flacoane care conțineau câte o particulă de sticlă	Retragere și distrugere	06.08.2015
12	COLDREX JUNIOR	comprimate		combinații	Famar SA,	2064	Produs pentru care a expirat	Retragere și	06.08.2015

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc	DCI	Producător/DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
					Grecia/ GSK Healthcare, Marea Britanie		termenul de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a modificării la APP nr. 5687/2005/01-02 din data de 14.03.2013 (modificarea designului pentru ambalajul produsului)	distrugere	
13	MYCOMAX ZENTIVA	capsule	150 mg	fluconazolum	Zentiva KS, Cehia	Toate seriile	Produs pentru care a expirat termenul de 2 ani (prevăzut de OMS nr. 279/2005) după aprobarea de către ANMDM a modificării denumirii comerciale în FLUCONAZOL ZENTIVA 150 mg capsule	Retragere și distrugere	14.08.2015
14	AZITROX	cpr filmate	500 mg	azithromicinum	Zentiva KS, Cehia	3580315	Pe ambalajul primar nu este inscripționată unitatea de măsură pentru concentrație („mg”) și nici forma farmaceutică („comprimate filmate”)	Retragere și distrugere	14.08.2015
15	PIROXICAM HELCOR	comprimate	20 mg	piroxicamum	AC Helcor SRL	2680215	Inscripționarea pe unele blistere a denumirii produsului RAMPRIL	Retragere și distrugere	08.09.2015

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. II 2015

În trimestrul II 2015 s-au primit 184 cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A01 - MEDICAMENTE PENTRU CAVITATEA BUCALA
A02 - MEDICAMENTE PT. TULBURARI DETERMINATE DE HIPERACIDITATE
A03 - MEDICAMENTE. PT. TULBURARI FUNCTIONALE GASTROINTESTINALE
A04 - ANTIEMETICE
A05 - TERAPIA FICATULUI SI VEZICII BILIARE
A13 - TONICE
B01 - ANTITROMBOTICE
C01 - TERAPIA CORDULUI
C04 - VASODILATATOARE PERIFERICE
C07 - MEDICAMENTE BETABLOCANTE
C09 - MEDICAMENTE ACTIVE PE SISTEMUL RENINA-ANGIOTENSINA
C10 - HIPOLIPEMIANTE
D01 - ANTIFUNGICE DE UZ DERMATOLOGIC
D06 - ANTIBIOTICE SI CHIMIOTERAPICE DE UZ DERMATOLOGIC
D07 - CORTICOSTEROIZI DE UZ DERMATOLOGIC
G03 - HORMONII SEXUALI SI MODULATORII APARATULUI GENITAL
G04 - MEDICATIA APARATULUI URINAR
H01 - HORMONI AI LOBULUI POSTERIOR HIPOFIZAR
J01 - ANTIBIOTICE DE UZ SISTEMIC
J02 - ANTIMICOTICE DE UZ SISTEMIC
J05 - ANTIVIRALE DE UZ SISTEMIC
J06 - IMUNOSERURI SI IMUNOGLOBULINE
L01 - ANTINEOPLAZICE
L02 - TERAPIA ENDOCRINA
L03 - IMUNOSTIMULANTE
L04 - IMUNOSUPRESORE
M01 - MEDICAMENTE ANTIINFLAMATOARE SI ANTIREUMATICE
M04 - ANTIGUTOASE
N02 - ANALGEZICE
N03 - ANTIEPILEPTICE
N04 - ANTIPARKINSONIENE

N05 - PSIHOLEPTICE

N06 - PSIHOANALEPTICE

plante cu utilizare tradițională

R01 - MEDICAMENTE NAZALE

R02 - MEDICAMENTE PENTRU ZONA ORO-FARINGIANA

R03 - MEDICAMENTE PT. TRATAMENTUL BOLILOR OBSTRUCTIVE
ALE CAILOR RESPIRATORII

R05 - MEDICAMENTE PENTRU TRATAMENTUL TUSEI

S01 - MEDICAMENTE FOLOSITE IN OFTALMOLOGIE

V03 - ALTE PREPARATE TERAPEUTICE

V09 - RADIOFARMACEUTICE PENTRU DIAGNOSTIC

XRN - MEDICAMENTE HOMEOPATE

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. II 2015

DCI	Denumire comercială	Forma Farmaceutică	Conc.	Firma Deținătoare	Țara	Nr. APP		
ACETYLCYSTEINUM	FLUIMUCIL 20 mg/ml PEDIATRIC	SOL. ORALA	20mg/ml	ZAMBON S.P.A.	ITALIA	7715	2015	01
ACETYLCYSTEINUM	FLUIMUCIL 300 mg/3 ml	SOL.INJ./INHAL.NEBUL IZ/INSTILATIE ENDOTRAHEOBRON	300mg/3ml	ZAMBON S.P.A.	ITALIA	7716	2015	01
ACETYLCYSTEINUM	HIDONAC 5 g/25 ml	SOL. PERF.	200mg/ml	ZAMBON S.P.A.	ITALIA	7728	2015	01
ACICLOVIRUM	ACICLOVIR 400 mg	COMPR.	400mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7732	2015	01
ACICLOVIRUM	ACICLOVIR 200 mg	COMPR.	200mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7731	2015	01
ACICLOVIRUM	ACICLOVIR 50mg/g	CREMA	50mg/g	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7733	2015	02
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ASPIMAX T 500mg	COMPR.	500mg	LAROPHARM S.R.L.	ROMÂNIA	7781	2015	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ALKA - SELTZER 324 mg	COMPR. EFF.	324mg	BAYER S.R.L.	ROMANIA	7880	2015	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC 500 mg	COMPR.	500mg	SANOSAN S.R.L.	ROMANIA	7600	2015	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC T 500 mg	COMPR.	500mg	SANTA S.A.	ROMANIA	7601	2015	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	PROTECARDIN 100 mg	COMPR.	100mg	BIOFARM S.A.	ROMANIA	7649	2015	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC T SANOSAN 500 mg	COMPR.	500mg	SANOSAN S.R.L.	ROMANIA	7605	2015	01

ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC SANTA 500 mg	COMPR.	500mg	SANTA S.A.	ROMANIA	7606	2015	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC SANDOZ 75 mg	COMPR. GASTROREZ.	75mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7831	2015	01
ACIDUM ACETYLSALICYLICUM	ACID ACETILSALICILIC SANDOZ 100 mg	COMPR. GASTROREZ.	100mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7832	2015	01
ACIDUM PAMIDRONICUM	PAMIDRONAT TORREX 15 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	15mg/ml	CHIESI PHARMACEUTICALS GMBH	AUSTRIA	7602	2015	01
ACIDUM PAMIDRONICUM	PAMIRED 60mg	PULB. PT. SOL. PERF.	60mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7654	2015	01
ACIDUM PAMIDRONICUM	PAMIRED 30mg	PULB. PT. SOL. PERF.	30mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7653	2015	01
ACIDUM TIOCTICUM (ALFA-LIPOICUM)	THIOCTACID 600T	SOL. INJ.	25mg/ml	MEDA PHARMA GMBH & CO. KG	GERMANIA	7592	2015	01
ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM	URSOCHOL 150 mg	COMPR.	150mg	ZAMBON S.P.A.	ITALIA	7582	2015	01
ACIDUM URSODEOXYCHOLICUM	URSOCHOL 300 mg	COMPR.	300mg	ZAMBON S.P.A.	ITALIA	7583	2015	01
ALBUMINA UMANA NANOCOLOIDALA	NANOSCAN 500 micrograme	KIT (TRUSA) PT. PREP. RADIOFARMACEUTICE	500 micro-grame	RADIOPHARMACY LABORATORY LTD.	UNGARIA	7665	2015	01
ALPRAZOLAMUM	XANAX 0,25 mg	COMPR.	0,25mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7758	2015	01
ALPRAZOLAMUM	XANAX 0,5 mg	COMPR.	0,5mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7759	2015	01
ALPRAZOLAMUM	XANAX 1 mg	COMPR.	1mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7760	2015	01
ALPRAZOLAMUM	XANAX 2 mg	COMPR.	2mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7761	2015	01

AMBROXOLUM	MUCOSOLVAN 30 mg	COMPR.	30mg	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	GERMANIA	7694	2015	01
AMLODIPINUM	STAMLO M 5 mg	COMPR.	5mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7651	2015	01
AMLODIPINUM	STAMLO M 10 mg	COMPR.	10mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7652	2015	01
AMLODIPINUM	AMLODIPINA LPH 10 mg	COMPR.	10mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	7577	2015	01
AMLODIPINUM	AMLODIPINA LPH 5 mg	COMPR.	5mg	LABORMED PHARMA S.A	ROMANIA	7576	2015	01
AMLODIPINUM	AMLODIPINA AUROBINDO 5 mg	COMPR.	5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7629	2015	01
AMLODIPINUM	AMLODIPINA AUROBINDO 10 mg	COMPR.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7630	2015	01
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AUGMENTIN SR 1000 mg/62,5 mg	COMPR. ELIB. PREL.	1000mg/ 62,5mg	BEECHAM GROUP PLC.	MAREA BRITANIE	7554	2015	01
AMOXICILLINUM + ACIDUM CLAVULANICUM	AUGMENTIN ES 600mg/42,9 mg/5 ml	PULB. PT. SUSP. ORALA	600 mg/42,9 mg/5ml	SMITHKLINE BEECHAM LIMITED	MAREA BRITANIE	7850	2015	01
AMPICILLINUM	EPICOCILLIN 500 mg	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	500mg	E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	ROMANIA	7707	2015	01
ANAGRELIDUM	THROMBOREDUC- TIN 0,5 mg	CAPS.	0,5mg	AOP ORPHAN PHARMACEUTICALS AG	AUSTRIA	7585	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ASTORET 10 mg	COMPR. ORODISPER- SABILE	10mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	7587	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ASTORET 15 mg	COMPR. ORODISPERSABILE	15mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	7588	2015	01

ARIPIRAZOLUM	ASTORET 30 mg	COMPR. ORODISPERS.	30mg	TERAPIA S.A.	ROMANIA	7589	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL GLENMARK 5 mg	COMPR.	5mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7843	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL GLENMARK 10 mg	COMPR.	10mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7844	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL GLENMARK 15 mg	COMPR.	15mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7845	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL GLENMARK 30 mg	COMPR.	30mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7846	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL TEVA 10 mg	COMPR.	10mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7852	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL TEVA 15 mg	COMPR.	15mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7853	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL TEVA 20 mg	COMPR.	20mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7854	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL TEVA 30 mg	COMPR.	30mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7855	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL AUROBINDO 10 mg	COMPR.	10mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7886	2015	01
ARIPIRAZOLUM	ARIPIRAZOL AUROBINDO 15 mg	COMPR.	15mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7887	2015	01

ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA BILLEV 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	BILLEV PHARMA APS	DANEMARCA	7734	2015	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA BILLEV 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	BILLEV PHARMA APS	DANEMARCA	7735	2015	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA BILLEV 40 mg	COMPR. FILM.	40mg	BILLEV PHARMA APS	DANEMARCA	7736	2015	01
ATORVASTATINUM	ATORIS 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7766	2015	01
ATORVASTATINUM	ATORIS 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7767	2015	01
ATORVASTATINUM	ATORIS 40 mg	COMPR. FILM.	40mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7768	2015	01
ATORVASTATINUM	TORVAZIN 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7819	2015	01
ATORVASTATINUM	TORVAZIN 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7820	2015	01
ATORVASTATINUM	TORVAZIN 40 mg	COMPR. FILM.	40mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7821	2015	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA ZENTIVA 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7769	2015	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA ZENTIVA 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7770	2015	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA ZENTIVA 40 mg	COMPR. FILM.	40mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7771	2015	01
ATORVASTATINUM	ATORVASTATINA ZENTIVA 80 mg	COMPR. FILM.	80mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7772	2015	01
BENDAMUSTINUM	BENDAMUSTINA ACTAVIS 2,5 mg/ml	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	2,5mg/ ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF	ISLANDA	7532	2015	01

BENDAMUSTINUM	LEDUFAN 2,5 mg/ml	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	2,5mg/ ml	EGIS PHARMACEUTICALS PLC.	UNGARIA	7895	2015	01
BENZYDAMINUM	TANTUM VERDE FORTE 3 mg/ml	SPRAY BUCOFARINGIAN	3mg/ ml	CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH	AUSTRIA	7616	2015	01
BENZYDAMINUM	GARGANTA 1,5 mg/ml	SPRAY BUCOFARINGIAN,SOL	1,5mg/ ml	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7530	2015	01
BENZYDAMINUM	GARGANTA 3 mg	COMPR. DE SUPT	3mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7531	2015	01
BIMATOPROSTUM	BIMAGAN 0,1 mg/ml	PIC. OFT., SOL.	0,1mg/ ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	7714	2015	01
BIOLOGIC (LYSATUM BACTERIALE OM 85 CRYODESICATUM)	BRONCHO-VAXOM COPII 3,5 mg	PULB. PT. SUSP. ORALA	3,5mg	OM PHARMA S.A.	PORTUGALIA	7822	2015	01
BORTEZOMIBUM	BORTEZOMIB GLENMARK 1 mg	PULB. PT. SOL. INJ.	1mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7883	2015	01
BORTEZOMIBUM	BORTEZOMIB GLENMARK 3,5 mg	PULB. PT. SOL. INJ.	3,5mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7884	2015	01
BRINZOLAMIDUM	OPTILAMID 10 mg/ml	PIC. OFT. SUSP.	10mg/ ml	MEDANA PHARMA SA	POLONIA	7533	2015	01
BRINZOLAMIDUM	BRINZOLAMIDA TEVA 10 mg/ml	PIC. OFT., SUSP.	10mg/ ml	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7774	2015	01
BUTAMIRATUM	PINEX ANTITUSIV 1,5 mg/ml	SIROP	1,5mg/ ml	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	7632	2015	01
BUTYLSCOPOLAMMONII BROMIDUM	SCOBUSAL 10 mg	COMPR.	10mg	SLAVIA PHARM S.R.L.	ROMANIA	7885	2015	01
CALCITRIOLUM	ROCALTROL 0,25 micrograme	CAPS. MOI	0,25micr oگرامe	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7690	2015	01

CARBAMAZEPINUM	TIMONIL 100 mg/5 ml	SUSP. ORALA	100mg/ 5ml	DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH	GERMANIA	7575	2015	01
CARBOCISTEINUM	MUCOSIN 750 mg/15 ml SIROP EXPECTORANT PENTRU ADULTI	SIROP	750mg/ 15 ml	SANOFI-AVENTIS OTC	FRANTA	7730	2015	01
CARBOCISTEINUM	TRECID 100 mg/5 ml	SIROP	100mg/ 5ml	BIOFARM S.A.	ROMANIA	7677	2015	01
CARVEDILOLUM	DILATREND 25 mg	COMPR.	25mg	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7689	2015	01
CARVEDILOLUM	DILATREND 12,5 mg	COMPR.	12,5mg	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7688	2015	01
CARVEDILOLUM	DILATREND 6,25 mg	COMPR.	6,25mg	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7687	2015	01
CEFTAZIDIMUM	CEFTAZIDIMA MIP 1 g	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	1g	MIP PHARMA GMBH	GERMANIA	7748	2015	01
CEFTAZIDIMUM	CEFTAZIDIMA MIP 2 g	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	2g	MIP PHARMA GMBH	GERMANIA	7749	2015	01
CINNARIZINUM	CINARIZINA ARENA 25 mg	CAPS.	25mg	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	7596	2015	01
CISPLATINUM	CISPLATINA CIPLA 1 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	1mg/ml	CIPLA EUROPE NV	BELGIA	7863	2015	01
CLINDAMYCINUM	CLINDAMYCIN - MIP 300 mg	COMPR. FILM.	300mg	MIP PHARMA GMBH	GERMANIA	7785	2015	01
CLOBETASOLUM	CLOBETAZOL ATB 0,5 mg/g	UNGUENT	0,5mg/g	ANTIBIOTICE SA	ROMANIA	7725	2015	01
CLOTRIMAZOLUM	CANESTEN 10 mg/g	CREMA	10mg/g	BAYER S.R.L.	ROMANIA	7607	2015	01
COLECALCIFEROLUM	VIGANTOLETTEN 500	COMPR.	500UI	MERCK KGAA	GERMANIA	7902	2015	01
COLECALCIFEROLUM	VIGANTOLETTEN 1000	COMPR.	1000UI	MERCK KGAA	GERMANIA	7903	2015	01
COMBINATII	SCANDONEST 2% SPECIAL	SOL. INJ.	2%	SEPTODONT	FRANTA	7705	2015	01
COMBINATII	NEOPREOL 2,5 mg/5 mg/g	UNGUENT	2,5mg/ 5mg/g	ANTIBIOTICE SA	ROMANIA	7825	2015	01
COMBINATII	ASPATOFORT	CONC. PT. SOL. PERF.		TERAPIA S.A.	ROMANIA	7656	2015	01

COMBINATII	MULTIBIC POTASSIUM-FREE	SOL. HEMOFILTRARE		FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH	GERMANIA	7823	2015	01
COMBINATII	OROFAR 1 mg/1 mg	COMPR. DE SUPT	1mg/ 1mg	NOVARTIS CONSUMER HEALTH GMBH	GERMANIA	7709	2015	01
COMBINATII	ROWATINEX	PIC. ORALE-SOL.		ROWA WAGNER GMBH&CO. KG	GERMANIA	7597	2015	01
COMBINATII	NEOCONES 15400 UI + 5 mg	CREIOANE DENTARE	15400 UI+5mg	LABORATOIRES SEPTODONT	FRANTA	7706	2015	01
COMBINATII	COLDREX LEMON	PULB. PT. SUSP. ORALA		GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE	MAREA BRITANIE	7547	2015	01
COMBINATII	DRILL FARA ZAHAR 3 mg+0,2 mg	PASTILE	3mg+ 0,2mg	PIERRE FABRE MEDICAMENT	FRANTA	7698	2015	01
COMBINATII	DRILL 3 mg+0,2 mg	PASTILE	3mg+ 0,2mg	PIERRE FABRE MEDICAMENT	FRANTA	7697	2015	01
COMBINATII	DRILL MIERE CU AROMA DE TRANDAFIR 3 mg+0,2 mg	PASTILE	3mg+ 0,2mg	PIERRE FABRE MEDICAMENT	FRANTA	7699	2015	01
COMBINATII	REPARIL N	GEL		MADAUS GMBH	GERMANIA	7710	2015	01
COMBINATII	FASCONAL PRO	COMPR. FILM.		GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	7561	2015	01
COMBINATII	HEMOSOL B0	SOL. HEMODIALIZA/ HEMOFILTRARE		GAMBRO LUNDIA AB	SUEDIA	7743	2015	01
COMBINATII	NUTRINEAL PD4 CLEARFLEX 1,1% CU AMINOACIZI	SOL. DIAL. PERIT.		BAXTER HEALTHCARE SRL	ROMANIA	7773	2015	01
COMBINATII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	MIDIANA 0,03 mg/ 3mg	COMPR. FILM.	0,03mg/ 3mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	7834	2015	01
COMBINATII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	VARENA 0,02 mg/ 3 mg 28	COMPR. FILM.	0,02mg/ 3mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7803	2015	01

COMBINATII (ETINILESTRADIOLUM + DROSPIRENONUM)	VARENA 0,03 mg/ 3 mg 28	COMPR. FILM.	0,03mg/ 3mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7804	2015	01
COMBINATII (BETAMETHASONUM+ TETRYZOLINUM)	BIORINIL 0,5mg/ 1 mg/ ml	SPRAY NAZ., SUSP.	0,5mg/ 1mg/ml	THEA FARMA S.P.A.	ITALIA	7569	2015	01
COMBINATII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDESARTAN HIDROCLOROTIAZI DA AUROBINDO 8 mg/12,5 mg	COMPR.	8mg/ 12,5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7786	2015	01
COMBINATII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDESARTAN HIDROCLOROTIAZI DA AUROBINDO 16 mg/12,5 mg	COMPR.	16mg/ 12,5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7787	2015	01
COMBINATII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDESARTAN HIDROCLOROTIAZI DA AUROBINDO 32 mg/12,5 mg	COMPR.	32mg/ 12,5mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7788	2015	01
COMBINATII (CANDESARTANUM CILEXETIL+HCT)	CANDESARTAN HIDROCLOROTIAZI DA AUROBINDO 32 mg/25 mg	COMPR.	32mg/ 25mg	AUROBINDO PHARMA (MALTA) LIMITED	MALTA	7789	2015	01
COMBINATII (ENALAPRILUM+HYDROC HLOTHIAZIDUM)	ENAP-HL 20 mg/ 12,5 mg	COMPR.	20 mg/ 12,5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7906	2015	01
COMBINATII (ENALAPRILUM+HYDROC HLOTHIAZIDUM)	ENAP H 10 mg/25 mg	COMPR.	10mg/ 25mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7904	2015	01
COMBINATII (ENALAPRILUM+HYDROC HLOTHIAZIDUM)	ENAP-HL 10 mg/ 12,5 mg	COMPR.	10mg+ 12,5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7905	2015	01
COMBINATII (FACTORI DE COAGULARE)	PRONATIV 500 UI	PULB+SOLV. PT. SOL. PERF.	500UI	OCTAPHARMA (IP) LTD.	MAREA BRITANIE	7802	2015	01
COMBINATII (FENAZONUM+LIDOCAINU M)	OTIPAX	PICATURI AURICULARE-SOL.		BIOCODEX	FRANTA	7879	2015	01

COMBINATII (LEVONORGESTRELUM+ET INILESTRADIOLUM)	SEASONIQUE 150/ 30 micrograme+ 10 micrograme	COMPR. FILM.	150/ 30micro- grame+ 10micro grame	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7793	2015	01
COMBINATII (LIPIDE)	OMEGAVEN	EMULSIE PERF.		FRESENIUS KABI AB	SUEDIA	7901	2015	01
COMBINATII (LISINOPRILUM+AMLODIPI NUM)	LISONORM 10mg/ 5mg	COMPR.	10mg/ 5mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	7635	2015	01
COMBINATII (LISINOPRILUM+AMLODIPI NUM)	LISONORM 20 mg/ 10 mg	COMPR.	20mg/ 10mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	7636	2015	01
COMBINATII (LISINOPRILUM+AMLODIPI NUM)	LISONORM 20 mg/ 5 mg	COMPR.	20mg/ 5mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	7637	2015	01
COMBINATII (PARACETAMOLUM+IBUP ROFENUM)	VALCOMB 500 mg/ 150 mg	COMPR. FILM.	500mg/ 150mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7628	2015	01
COMBINATII (TIOTROPIUM+OLODATER OLUM)	SPIOLTO RESPIMAT 2,5 micrograme/ 2,5 micrograme	SOL. DE INHALAT	2,5 micro grame/ 2,5 micro grame	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	GERMANIA	7868	2015	01
COMBINATII (TIOTROPIUM+OLODATER OLUM)	YANIMO RESPIMAT 2,5 micrograme/ 2,5 micrograme	SOL. DE INHALAT	2,5 micro grame/ 2,5micro grame	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH	GERMANIA	7867	2015	01
COMBINATII (TRAMADOLUM+PARACET AMOLUM)	MARATIA 37,5 mg/ 325 mg	COMPR.	37,5mg/ 325mg	G.L. PHARMA GMBH	AUSTRIA	7776	2015	01
COMBINATII (TRAMADOLUM+PARACET AMOLUM)	LINEROL 37,5 mg/ 325 mg	COMPR. FILM.	37,5mg/ 325mg	PHARMACEUTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	7807	2015	01
CYPROTERONUM	ANDROCUR 50 mg	COMPR.	50mg	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	7565	2015	01
DEXTROMETHORPHANUM	TUSSIN 6,5mg/5ml	SIROP	6,5mg/ 5ml	ROPHARMA S.A.	ROMANIA	7876	2015	01

DICLOFENACUM	DICLOFENAC SINTOFARM 100 mg	SUPOZ.	100mg	SINTOFARM S.A.	ROMANIA	7563	2015	01
DICLOFENACUM	DICLOSAL 50 mg/g	GEL	50mg/g	SLAVIA PHARM S.R.L.	ROMANIA	7726	2015	01
DICLOFENACUM	DICLOFENAC MCC 10 mg/g	CREMA	10mg/g	MAGISTRA C&C S.R.L.	ROMANIA	7678	2015	01
DIFENHIDRAMINUM	DERMODRIN 20 mg/g	UNGUENT	20mg/g	PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H.	AUSTRIA	7644	2015	01
DOCETAXELUM	DOCETAXEL DR. REDDY'S 160mg/ 8 ml	CONC. PT. SOL. PERF.	160mg/ 8ml	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7775	2015	01
DONEPEZILUM	ARICEPT EVESS	COMPR. ORODISPERSABILE	5mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7571	2015	01
DONEPEZILUM	ARICEPT EVESS	COMPR. ORODISPERSABILE	10mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7572	2015	01
DONEPEZILUM	PRIDIA 5 mg	COMPR. ORODISPERSABILE	5mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	7779	2015	01
DONEPEZILUM	PRIDIA 10 mg	COMPR. ORODISPERSABILE	10mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	7780	2015	01
DOXAZOSINUM	KAMIREN (vezi G04CAN1)	COMPR.	1mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7763	2015	01
DOXAZOSINUM	KAMIREN (vezi C02CA04)	COMPR.	1mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7763	2015	01
DOXAZOSINUM	KAMIREN (vezi G04CAN1)	COMPR.	2mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7764	2015	01
DOXAZOSINUM	KAMIREN (vezi C02CA04)	COMPR.	2mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7764	2015	01
DOXAZOSINUM	KAMIREN (vezi G04CAN1)	COMPR.	4mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7765	2015	01
DOXAZOSINUM	KAMIREN (vezi C02CA04)	COMPR.	4mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7765	2015	01
DOXORUBICINUM	DOXORUBICINA AGILA SPECIALTIES 2 mg/ml	PULB. PT.CONC. PT. SOL. PERF.	2mg/ml	AGILA SPECIALTIES UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7801	2015	01
DOXORUBICINUM	DOXORUBICINA AGILA SPECIALTIES 2 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	2mg/ml	AGILA SPECIALTIES UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7800	2015	01

DULOXETINUM	DULSEVIA 30 mg	CAPS. GASTROREZ.	30mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7712	2015	01
DULOXETINUM	DULSEVIA 60 mg	CAPS. GASTROREZ.	60mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7713	2015	01
DULOXETINUM	DUTILOX 30 mg	CAPS. GASTROREZ.	30mg	OPTIMAL REGULATORY SOLUTIONS, SL	SPANIA	7893	2015	01
DULOXETINUM	DUTILOX 60 mg	CAPS. GASTROREZ.	60mg	OPTIMAL REGULATORY SOLUTIONS, SL	SPANIA	7894	2015	01
ENALAPRILUM	ENAP 20 mg	COMPR.	20mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7900	2015	01
ENALAPRILUM	ENAP 10 mg	COMPR.	10mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7899	2015	01
ENALAPRILUM	ENAP 5 mg	COMPR.	5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7898	2015	01
ENALAPRILUM	ENAP 2,5 mg	COMPR.	2,5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7897	2015	01
ERYTHROMYCINUM	ERITROMICINA SANDOZ 200mg/ 5ml	PULB. PT. SUSP. ORALA	200mg/ 5ml	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7782	2015	01
ESCITALOPRAMUM	LENUXIN 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	7896	2015	01
ESOMEPRAZOLUM	DIGEN 20 mg	COMPR. GASTROREZ.	20mg	ALVOGEN IPCO S.A.R.L.	LUXEMBURG	7555	2015	01
ESOMEPRAZOLUM	ALMAGEL UNO 20 mg	COMPR. GASTROREZ.	20mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	7631	2015	01
ESTRADIOLUM	CLIMARA 50 micrograme/24 ore	PLASTURE TRANSDERMIC	50micro grame/ 24ore	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	7541	2015	01
ETORICOXIBUM	ARCOXIA 30 mg	COMPR. FILM.	30mg	MERCK SHARP & DOHME ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7877	2015	01
ETORICOXIBUM	ETORICOXIB SANDOZ 30 mg	COMPR. FILM.	30mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7794	2015	01
ETORICOXIBUM	ETORICOXIB SANDOZ 60 mg	COMPR. FILM.	60mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7795	2015	01
ETORICOXIBUM	ETORICOXIB SANDOZ 90 mg	COMPR. FILM.	90mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7796	2015	01

ETORICOXIBUM	ETORICOXIB SANDOZ 120 mg	COMPR. FILM.	120mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7797	2015	01
EXTRACT ALERGENIC STANDARDIZAT	ALUSTAL 0,1 IR/ml	SUSP. INJ.	0,1IR/ ml	STALLERGENES S.A.	FRANTA	7579	2015	01
EXTRACT ALERGENIC STANDARDIZAT	ALUSTAL 1 IR/ml	SUSP. INJ.	1IR/ml	STALLERGENES S.A.	FRANTA	7580	2015	01
EXTRACT ALERGENIC STANDARDIZAT	ALUSTAL 10 IR/ml	SUSP. INJ.	10IR/ml	STALLERGENES S.A.	FRANTA	7581	2015	01
EXTRACT ALERGENIC STANDARDIZAT	ALUSTAL 0,01 IR/ml	SUSP. INJ.	0,01IR/ ml	STALLERGENES S.A.	FRANTA	7578	2015	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	BERIATE 250	PULB+SOLV. PT. SOL. INJ./PERF.	250UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7557	2015	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	BERIATE 500	PULB+SOLV. PT. SOL. INJ./PERF.	500UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7558	2015	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	BERIATE 1000	PULB+SOLV. PT. SOL. INJ./PERF.	1000UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7559	2015	01
FACTOR VIII DE COAGULARE	BERIATE 2000	PULB+SOLV. PT. SOL. INJ./PERF.	2000UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7560	2015	01
FACTOR VIII DE COAGULARE SI FACTOR VON WILLEBRAND	HAEMATE P 250 UI	PULB.+SOLV. PT. SOL. INJ. SAU PERF.	250UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7638	2015	01
FACTOR VIII DE COAGULARE SI FACTOR VON WILLEBRAND	HAEMATE P 500 UI	PULB.+SOLV. PT. SOL. INJ. SAU PERF.	500UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7639	2015	01
FACTOR VIII DE COAGULARE SI FACTOR VON WILLEBRAND	HAEMATE P 1000 UI	PULB.+SOLV. PT. SOL. INJ. SAU PERF.	1000UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7640	2015	01
FENOFIBRATUM	FENOLIP 160 mg	CAPS.	160mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7672	2015	01
FENSPIRIDUM	INFRES 2 mg/ml	SIROP	2mg/ml	MEDANA PHARMA SA	POLONIA	7866	2015	01
FENTICONAZOLUM	LOMEXIN 200 mg	CAPS. MOI VAG.	200mg	RECORDATI S.P.A.	ITALIA	7593	2015	01

FENTICONAZOLUM	LOMEXIN 600 mg	CAPS. MOI VAG.	600mg	RECORDATI S.P.A.	ITALIA	7594	2015	01
FENTICONAZOLUM	LOMEXIN 1000 mg	CAPS. MOI VAG.	1000mg	RECORDATI S.P.A.	ITALIA	7595	2015	01
FIBRINOGEN UMAN	HAEMOCOMPLETT AN P 1 g	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	1g	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7708	2015	01
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL ARENA 2mg/ml	SOL. PERF.	2mg/ml	ARENA GROUP S.A.	ROMANIA	7724	2015	01
FLUDARABINUM	FLUDARA 50 mg	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	50mg	GENZYME EUROPE B.V.	OLANDA	7693	2015	01
FLUTICASONUM PROPIONAT	FLONASE 50 micrograme/doza	SPRAY NAZ., SUSP.	50micro grame/ doza	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE S.R.L.	ROMANIA	7856	2015	01
FLUTICASONUM PROPIONAT	TRUFLO 125 micrograme	SUSP. INHAL. PRESURIZATA	125micro grame	MOMAJA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7864	2015	01
FLUTICASONUM PROPIONAT	TRUFLO 250 micrograme	SUSP. INHAL. PRESURIZATA	250micro grame	MOMAJA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7865	2015	01
GEMCITABINUM	DAPLAX 200 mg	PULB. PT. SOL. PERF.	200mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7873	2015	01
GEMCITABINUM	DAPLAX 1 g	PULB. PT. SOL. PERF.	1g	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7874	2015	01
GLICLAZIDUM	DIAPREL MR 30 mg	COMPR. ELIB. MODIF.	30mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	7648	2015	01
GLICLAZIDUM	GLICLAZIDA ACTAVIS 30 mg	COMPR. ELIB. MODIF.	30mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	7835	2015	01
GLICLAZIDUM	GLICLAZIDA ACTAVIS 60 mg	COMPR. ELIB. MODIF.	60mg	ACTAVIS GROUP PTC EHF.	ISLANDA	7836	2015	01
GLUCOSAMINUM	PROBEVEN 1500 mg	COMPR. FILM.	1500mg	PROENZI S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7553	2015	01
GONADOTROPHINUM CHORIONICUM	PREGNYL 5000 UI	PULB+SOLV. PT. SOL. INJ.	5000UI/ ml	N.V ORGANON	OLANDA	7695	2015	01
HEPARINUM	HEPARINA SODICA PANPHARMA	SOL. INJ.	5000UI/ ml	PANPHARMA	FRANTA	7534	2015	01

	5000 UI/ml							
HOMEOPATE	CORYZALIA	DRAJ.		BOIRON	FRANTA	7664	2015	01
HOMEOPATE	SEDATIF PC	COMPR.		BOIRON	FRANTA	7663	2015	01
HOMEOPATE	PARAGRIPPE	COMPR.		BOIRON	FRANTA	7662	2015	01
HOMEOPATE	COCCULINE	COMPR.		BOIRON	FRANTA	7722	2015	01
HOMEOPATE	CEFAGIL	COMPR.		CEFAK KG	GERMANIA	7784	2015	01
HOMEOPATE	HOMEOGENE 9	COMPR.		BOIRON	FRANTA	7727	2015	01
HOMEOPATE	OSTEOCYNESINE	COMPR.		BOIRON	FRANTA	7723	2015	01
IBUPROFENUM	FASPIC 400 mg	COMPR. FILM.	400mg	ZAMBON S.P.A.	ITALIA	7655	2015	01
IBUPROFENUM	IBUTOP GEL 50 mg/g	GEL	50mg/ g	DOLORGIET GMBH & CO. KG	GERMANIA	7878	2015	01
IBUPROFENUM	NUROFEN PENTRU COPII 125 mg	SUPOZ.	125mg	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LTD.	MAREA BRITANIE	7718	2015	01
IBUPROFENUM	IBUPROFEN SANDOZ 20 mg/ml	SUSP. ORALA	20mg/ ml	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7523	2015	01
IBUPROFENUM	IBUPROFEN SANDOZ 40 mg/ml	SUSP. ORALA	40mg/ ml	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7524	2015	01
IBUPROFENUM	MIG PEDIATRIC 20 mg/ml	SUSP. ORALA	20mg/ ml	BERLIN-CHEMIE AG	GERMANIA	7529	2015	01
IBUPROFENUM	IBUPROFEN SANDOZ 200 mg	CAPS. MOI	200mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7633	2015	01
IBUPROFENUM	IBUPROFEN SANDOZ 400 mg	CAPS. MOI	400mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7634	2015	01
IBUPROFENUM	IBUVALEN 200 mg	CAPS.	200mg	POLISANO PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7808	2015	01
IBUPROFENUM	IBUVALEN 400 mg	CAPS.	400mg	POLISANO PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7809	2015	01
IMUNOGLOBULINA ANTI- LIMFOCITE	GRAFALON	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ ml	NEOVII BIOTECH GMBH	GERMANIA	7711	2015	01

IMUNOGLOBULINA ANTI-LIMFOCITE	THYMOGLOBULINE 5 mg/ml	PULB. PT. SOL. PERF.	5mg/ml	GENZYME EUROPE B.V.	OLANDA	7562	2015	01
IMUNOGLOBULINA UMANA NORMALA	GAMMANORM 165 mg/ml	SOL INJ.	165mg/ml	OCTAPHARMA (IP) LIMITED	MAREA BRITANIE	7670	2015	01
INHIBITOR DE ESTERAZA C1, UMANA	BERINERT 1500 UI	PULB+SOLV. PT. SOL. INJ.	1500UI	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7556	2015	01
IRINOTECANUM	IRINOTECAN STADA 20 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	20mg/ml	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7777	2015	01
ISOTRETINOINUM	ROACCUTANE 10 mg	CAPS. MOI	10mg	ROCHE ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7661	2015	01
IVERMECTINUM	SOOLANTRA 10 mg/g	CREMA	10mg/g	GALDERMA INTERNATIONAL	FRANTA	7674	2015	01
KANAMYCINUM	KANAMICINA PANPHARMA 1 g	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	1g	PANPHARMA	FRANTA	7535	2015	01
KETOPROFENUM	RUBIFEN 100 mg	COMPR. FILM.	100 mg	ANTIBIOTICE SA	ROMANIA	7719	2015	01
KETOPROFENUM	KETOPROFEN SLAVIA 25 mg/g	GEL	25mg/g	SLAVIA PHARM S.R.L.	ROMANIA	7702	2015	01
KETOROLACUM TROMETHAMIN	KETOROL 30 mg/ml	SOL. INJ.	30mg/ml	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7609	2015	01
KETOROLACUM TROMETHAMIN	KETOROL 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7608	2015	01
LERCANIDIPINUM	PEGFEL 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7518	2015	01
LERCANIDIPINUM	PEGFEL 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L.	ROMANIA	7519	2015	01
LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA SANDOZ 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7798	2015	01
LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA SANDOZ 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7799	2015	01

LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA STADA 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMANIA	7891	2015	01
LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA STADA 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMANIA	7892	2015	01
LETROZOLUM	ELOZORA 2,5 mg	COMPR. FILM.	2,5mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	778	2015	01
LEVOCETIRIZINUM	LEVOCETIRIZINA CIPLA 5 mg	COMPR. FILM.	5mg	CIPLA EUROPE NV	BELGIA	7525	2015	01
LEVONORGESTRELUM	MIRENA 20 micrograme/24 ore	SISTEM CU CEDARE INTRAUTERINA	20microg rame/ 24ore	BAYER OY	FINLANDA	7842	2015	01
LEVOSULPIRIDUM	LEVIDE 25 mg	COMPR.	25mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	7827	2015	01
LEVOSULPIRIDUM	LEVIDE 50 mg	COMPR.	50mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	7828	2015	01
LEVOSULPIRIDUM	LEVIDE 100 mg	COMPR.	100mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	7829	2015	01
LEVOTHYROXINUM	EUTHYROX 200µg	COMPR.	200µg	MERCK KGAA	GERMANIA	7546	2015	01
LEVOTHYROXINUM	EUTHYROX 25µg	COMPR.	25µg	MERCK KGAA	GERMANIA	7542	2015	01
LEVOTHYROXINUM	EUTHYROX 100µg	COMPR.	100µg	MERCK KGAA	GERMANIA	7544	2015	01
LEVOTHYROXINUM	EUTHYROX 50µg	COMPR.	50µg	MERCK KGAA	GERMANIA	7543	2015	01
LEVOTHYROXINUM	EUTHYROX 150µg	COMPR.	150µg	MERCK KGAA	GERMANIA	7545	2015	01
LINEZOLIDUM	LINEZOLID INFOMED 2 mg/ml	SOL. PERF.	2mg/ ml	INFOMED FLUIDS S.R.L.	ROMANIA	7669	2015	01
LOPERAMIDUM	IMODIUM 2 mg	COMPR. ORODISPERSABILE	2mg	MCNEIL PRODUCTS LIMITED	MAREA BRITANIE	7810	2015	01
LOPINAVIRUM+ RITONAVIRUM	LOPINAVIR/RITONA VIR SANDOZ 200 mg/50 mg	COMPR. FILM.	200mg/ 50 mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7890	2015	01
MECLOZINUM	EMETOSTOP 30 mg	COMPR.	30mg	SPECIFAR S.A.	GRECIA	7611	2015	01
MENOTROPINUM	MENOTROPHIN LG 75 UI	PULB. PT. SOL. INJ.	75UI	LABORATOIRES GENEVRIER SA	FRANTA	7527	2015	01
MENOTROPINUM	MENOTROPHIN LG 150 UI	PULB. PT. SOL. INJ.	150UI	LABORATOIRES GENEVRIER SA	FRANTA	7528	2015	01

MESNUM	UROMITEXAN 400mg/4ml	SOL. INJ.	400mg/ 4ml	BAXTER ONCOLOGY GMBH	GERMANIA	7623	2015	01
METAMIZOLUM NATRIUM	ALGIOTOP 500 mg	COMPR.	500mg	SANTA S.A.	ROMANIA	7824	2015	01
METFORMINUM	GLUCOPHAGE 500 mg	COMPR. FILM.	500mg	MERCK SANTE S.A.S	FRANTA	7536	2015	01
METFORMINUM	GLUCOPHAGE 850 mg	COMPR. FILM.	850mg	MERCK SANTE S.A.S	FRANTA	7537	2015	01
METFORMINUM	GLUCOPHAGE 1000 mg	COMPR. FILM.	1000mg	MERCK SANTE S.A.S	FRANTA	7538	2015	01
METHYLPREDNISOLONUM	MEDROL A 16 mg	COMPR.	16mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	7622	2015	01
METOPROLOLUM	METOSUCCINAT SANDOZ 47,5 mg	COMPR. CU ELIB. MODIF.	47,5mg	HEXAL AG	GERMANIA	7566	2015	01
METOPROLOLUM	METOSUCCINAT SANDOZ 95 mg	COMPR. CU ELIB. MODIF.	95mg	HEXAL AG	GERMANIA	7567	2015	01
METOPROLOLUM	METOSUCCINAT SANDOZ 190 mg	COMPR. CU ELIB. MODIF.	190mg	HEXAL AG	GERMANIA	7568	2015	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL ZENTIVA 50 mg	COMPR.	50mg	ZENTIVA S.A.	ROMANIA	7619	2015	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL ZENTIVA 100 mg	COMPR.	100mg	ZENTIVA S.A.	ROMANIA	7620	2015	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL SUCCINAT TEVA 23,75 mg	COMPR. ELIB. PREL.	23,75mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7744	2015	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL SUCCINAT TEVA 47,5 mg	COMPR. ELIB. PREL.	47,5mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7745	2015	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL SUCCINAT TEVA 95 mg	COMPR. ELIB. PREL.	95mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7746	2015	01
METOPROLOLUM	METOPROLOL SUCCINAT TEVA 190 mg	COMPR. ELIB. PREL.	190mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMANIA	7747	2015	01

METRONIDAZOLUM	FLAGYL 250 mg (vezi J01XD01)	COMPR. FILM.	250mg	LABORATOIRE AVENTIS	FRANTA	7610	2015	01
METRONIDAZOLUM	FLAGYL 250 mg (vezi P01AB01)	COMPR. FILM.	250mg	LABORATOIRE AVENTIS	FRANTA	7610	2015	01
MIDAZOLAMUM	MIDAZOLAM TORREX 1 mg/ml	SOL. INJ.	1mg/ml	CHIESI PHARMACEUTICALS GMBH	AUSTRIA	7626	2015	01
MIDAZOLAMUM	MIDAZOLAM TORREX 5 mg/ml	SOL. INJ.	5mg/ml	CHIESI PHARMACEUTICALS GMBH	AUSTRIA	7627	2015	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST SYNTHON 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	SYNTHON B.V.	OLANDA	7750	2015	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST SYNTHON 4 mg	COMPR. MAST.	4mg	SYNTHON B.V.	OLANDA	7751	2015	01
MONTELUKASTUM	MONTELUKAST SYNTHON 5 mg	COMPR. MAST.	5mg	SYNTHON B.V.	OLANDA	7752	2015	01
MOXIFLOXACINUM	MOXIFLOXACINA SANDOZ 400 mg	COMPR. FILM.	400mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7833	2015	01
MYCOPHENOLATUM MOFETILUM	MICOFENOLAT MOFETIL STADA 250 mg	CAPS.	250 mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMANIA	7888	2015	01
MYCOPHENOLATUM MOFETILUM	MICOFENOLAT MOFETIL STADA 500 mg	COMPR. FILM.	500 mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMANIA	7889	2015	01
NATRII FLUORIDUM	ZYMAFLUOR 0,25 mg	COMPR.	0.25mg	ROTTAPHARM S.p.A.	ITALIA	7881	2015	01
NATRII FLUORIDUM	ZYMAFLUOR 1 mg	COMPR.	1mg	ROTTAPHARM S.p.A.	ITALIA	7882	2015	01
NATRII HYDROGENI CARBONAS	BICARBONAT DE SODIU 84 mg/ml	SOL. PERF.	84mg/ ml	B. BRAUN MELSUNGEN A.G.	GERMANIA	7641	2015	01
NICOTINUM	NIQUITIN MENTOL 2 mg	GUMA MAST. MEDICAMENTOASA	2mg	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARES.R.L.	ROMANIA	7857	2015	01

NICOTINUM	NIQUITIN MENTOL 4 mg	GUMA MAST. MEDICAMENTOASA	4mg	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARES.R.L.	ROMANIA	7858	2015	01
NICOTINUM	NIQUITIN FRESH MINT 2 mg	GUMA MAST. MEDICAMENTOASA	2mg	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARES.R.L.	ROMANIA	7859	2015	01
NICOTINUM	NIQUITIN FRESH MINT 4 mg	GUMA MAST. MEDICAMENTOASA	4mg	GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARES.R.L.	ROMANIA	7860	2015	01
NIMESULIDUM	APONIL 100 mg	COMPR.	100mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	7762	2015	01
NORFLOXACINUM	NOLICIN 400 mg	COMPR. FILM.	400mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7701	2015	01
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM	OLIMESTRA 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7790	2015	01
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM	OLIMESTRA 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7791	2015	01
OLMESARTANUM MEDOXOMILUM	OLIMESTRA 40 mg	COMPR. FILM.	40mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7792	2015	01
OMEPRAZOLUM	ULTOP 20 mg	CAPS. GASTROREZ.	20mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7907	2015	01
OMEPRAZOLUM	OMERAN 20 mg	CAPS. GASTROREZ.	20mg	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMANIA	7584	2015	01
OMEPRAZOLUM	ULTOP 40 mg	CAPS. GASTROREZ.	40mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7908	2015	01
ONDANSETRONUM	EMESET 8 mg/4 ml	SOL. INJ./PERF.	8mg/4ml	CIPLA (UK) LIMITED	MAREA BRITANIE	7647	2015	01
ONDANSETRONUM	EMESET 4 mg/2 ml	SOL. INJ./PERF.	4mg/2ml	CIPLA (UK) LIMITED	MAREA BRITANIE	7646	2015	01
PANCREATINUM	PANGROL 10000	CAPS. CU MINI- COMPR. GASTROREZ.	153,5mg	BERLIN-CHEMIE AG (MENARINI GROUP)	GERMANIA	7841	2015	01
PANTOPRAZOLUM	REDACIB 20 mg	COMPR. GASTROREZ.	20mg	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7671	2015	01
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL MYLAN 20 mg	COMPR. GASTROREZ.	20mg	GENERICS (UK) LIMITED	MAREA BRITANIE	7861	2015	01

PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL MYLAN 40mg	COMPR. GASTROREZ.	40mg	GENERICS (UK) LIMITED	MAREA BRITANIE	7862	2015	01
PANTOPRAZOLUM	ULPRIX 20 mg	COMPR. GASTROREZISTENTE	20mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7830	2015	01
PANTOPRAZOLUM	PANTOPRAZOL SUN 40 mg	PULB. PT. SOL. INJ.	40mg	SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES EUROPE B.V.	OLANDA	7526	2015	01
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL FARMEX 500mg	COMPR.	500mg	FARMEX COMPANY S.R.L.	ROMANIA	7783	2015	01
PERINDOPRILUM	PRICORON 4 mg	COMPR.	4 mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHA	7675	2015	01
PERINDOPRILUM	PRICORON 8 mg	COMPR.	8 mg	ZENTIVA K.S.	REPUBLICA CEHA	7676	2015	01
PERINDOPRILUM	MYDEN 2 mg	COMPR.	2mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	7520	2015	01
PERINDOPRILUM	MYDEN 4 mg	COMPR.	4mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	7521	2015	01
PERINDOPRILUM	MYDEN 8 mg	COMPR.	8mg	ALKALOID-INT D.O.O.	SLOVENIA	7522	2015	01
PERINDOPRILUM	ERNYOM 4 mg	COMPR.	4mg	VIM SPECTRUM S.R.L.	ROMANIA	7603	2015	01
PERINDOPRILUM	ERNYOM 8 mg	COMPR.	8mg	VIM SPECTRUM S.R.L.	ROMANIA	7604	2015	01
PLANTE	PROSPAN 65 mg	COMPR. EFF.	65mg	ENGELHARD ARZNEIMITTEL GMBH & CO. KG	GERMANIA	7540	2015	01
PODOPHYLLOTOXINUM	WARTEC 1,5 mg/g	CREMA	1,5mg/g	GLAXOSMITHKLINE (GSK) S.R.L.	ROMANIA	7729	2015	01
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 0,088 mg	COMPR.	0,088mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	7753	2015	01
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 0,18 mg	COMPR.	0,18mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	7754	2015	01
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 0,35 mg	COMPR.	0,35mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	7755	2015	01

PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 0,7 mg	COMPR.	0,7mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	7756	2015	01
PRAMIPEXOLUM	PRAMIPEXOL MYLAN 1,1 mg	COMPR.	1,1mg	GENERICS (UK) LTD.	MAREA BRITANIE	7757	2015	01
PREGABALINUM	PRAGIOLA 25 mg	CAPS.	25mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7679	2015	01
PREGABALINUM	PRAGIOLA 50 mg	CAPS.	50mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7680	2015	01
PREGABALINUM	PRAGIOLA 75 mg	CAPS.	75mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7681	2015	01
PREGABALINUM	PRAGIOLA 100 mg	CAPS.	100mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7682	2015	01
PREGABALINUM	PRAGIOLA 150 mg	CAPS.	150mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7683	2015	01
PREGABALINUM	PRAGIOLA 200 mg	CAPS.	200mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7684	2015	01
PREGABALINUM	PRAGIOLA 225 mg	CAPS.	225mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7685	2015	01
PREGABALINUM	PRAGIOLA 300 mg	CAPS.	300mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7686	2015	01
PROGESTERONUM	CRINONE 80 mg/g	GEL VAGINAL	80mg/g	MERCK ROMANIA SRL	ROMANIA	7805	2015	01
QUETIAPINUM	KETILEPT EP 50 mg	COMPR. ELIB. PREL.	50mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7513	2015	01
QUETIAPINUM	KETILEPT EP 150 mg	COMPR. ELIB. PREL.	150mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7514	2015	01
QUETIAPINUM	KETILEPT EP 200 mg	COMPR. ELIB. PREL.	200mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7515	2015	01
QUETIAPINUM	KETILEPT EP 300 mg	COMPR. ELIB. PREL.	300mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7516	2015	01

QUETIAPINUM	KETILEPT EP 400 mg	COMPR. ELIB. PREL.	400mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7517	2015	01
QUETIAPINUM	BIQUETAN 50 mg	COMPR. ELIB. PREL.	50mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7548	2015	01
QUETIAPINUM	BIQUETAN 150 mg	COMPR. ELIB. PREL.	150mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7549	2015	01
QUETIAPINUM	BIQUETAN 200 mg	COMPR. ELIB. PREL.	200mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7550	2015	01
QUETIAPINUM	BIQUETAN 300 mg	COMPR. ELIB. PREL.	300mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7551	2015	01
QUETIAPINUM	BIQUETAN 400 mg	COMPR. ELIB. PREL.	400mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7552	2015	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA INTAS 50 mg	COMPR. CU ELIB. PREL.	50mg	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	7739	2015	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA INTAS 200 mg	COMPR. CU ELIB. PREL.	200mg	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	7740	2015	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA INTAS 300 mg	COMPR. CU ELIB. PREL.	300mg	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	7741	2015	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA INTAS 400 mg	COMPR. CU ELIB. PREL.	400mg	INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED	MAREA BRITANIE	7742	2015	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA PHARMATHEN 50 mg	COMPR. CU ELIB. PREL.	50mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7811	2015	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA PHARMATHEN 150 mg	COMPR. CU ELIB. PREL.	150mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7812	2015	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA PHARMATHEN 200 mg	COMPR. CU ELIB. PREL.	200mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7813	2015	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA PHARMATHEN 300 mg	COMPR. CU ELIB. PREL.	300mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7814	2015	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA PHARMATHEN 400 mg	COMPR. CU ELIB. PREL.	400mg	PHARMATHEN S.A.	GRECIA	7815	2015	01

QUININE SULPHATE	CINKONA 300mg	COMPR.	300 mg	CN UNIFARM S.A.	ROMANIA	142	2015	01
ROSUVASTATINUM	ROSUCARD 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7847	2015	01
ROSUVASTATINUM	ROSUCARD 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7848	2015	01
ROSUVASTATINUM	ROSUCARD 40 mg	COMPR. FILM.	40mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7849	2015	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA STADA 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7737	2015	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA STADA 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	STADA ARZNEIMITTEL AG	GERMANIA	7738	2015	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA TCHAIKAPHARMA 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	TCHAIKAPHARMA HIGH QUALITY MEDICINES INC.	BULGARIA	7870	2015	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA TCHAIKAPHARMA 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	TCHAIKAPHARMA HIGH QUALITY MEDICINES INC.	BULGARIA	7871	2015	01
ROSUVASTATINUM	ROSUVASTATINA TCHAIKAPHARMA 40 mg	COMPR. FILM.	40mg	TCHAIKAPHARMA HIGH QUALITY MEDICINES INC.	BULGARIA	7872	2015	01
SALBUTAMOLUM	VENTOLIN 0,5 mg/ml	SOL. INJ.	0,5mg/ml	GLAXO WELLCOME UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7826	2015	01
SALBUTAMOLUM	ASTHALIN INHALER 100µg/doza	SUSP. INHAL. PRESURIZATA	100µg/doza	CIPLA (UK) LIMITED	MAREA BRITANIE	7696	2015	01
SALMETEROLUM+FLUTICASONUM	AIRFLUSAL FORSPIRO 50 micrograme/250 micrograme/doza	PULB. UNIDOZA DE INHALAT	50micrograme/250 micrograme/doza	SANDOZ S.R.L.	ROMANIA	7673	2015	01
SERTINDOL	SERDOLECT 4 mg	COMPR. FILM.	4mg	H. LUNDBECK A/S	DANEMARCA	7720	2015	01
SERTINDOL	SERDOLECT 16 mg	COMPR. FILM.	16mg	H. LUNDBECK A/S	DANEMARCA	7721	2015	01
SEVOFLURANUM	SEVORANE 250 mg	LICHID VOLATIL PT. INHALAT	250mg	ABBVIE LTD.	MAREA BRITANIE	7586	2015	01

SILIBINUM	LEGALON 70	CAPS.	70mg	MADAUS GMBH	GERMANIA	7691	2015	01
SILIBINUM	LEGALON 140	CAPS.	140mg	MADAUS GMBH	GERMANIA	7692	2015	01
STREPTOKINASUM	STREPTASE 1500000 U.I.	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	1500000 U.I.	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7614	2015	01
STREPTOKINASUM	STREPTASE 250000 U.I.	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	250000U .I.	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7612	2015	01
STREPTOKINASUM	STREPTASE 750000 U.I.	PULB. PT. SOL. INJ./PERF.	750000U .I.	CSL BEHRING GMBH	GERMANIA	7613	2015	01
SULBUTIAMINUM	ENERION 200 mg	DRAJ.	200mg	LES LABORATOIRES SERVIER	FRANTA	7700	2015	01
SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM	SUMETROLIM 400 mg/80 mg	COMPR.	400mg/8 0mg	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7658	2015	01
SULFAMETHOXAZOLUM + TRIMETHOPRIMUM	SUMETROLIM 25mg/ml+5mg/ml	SUSP. ORALA	25mg/ml +5mg/ml	EGIS PHARMACEUTICALS PLC	UNGARIA	7657	2015	01
SUXAMETHONII CHLORIDUM	LYSTHENON 0,1 g/5 ml	SOL. INJ.	0,1g/ 5ml	TAKEDA AUSTRIA GMBH	AUSTRIA	7621	2015	01
TAMSULOSINUM	TANYZ 0,4 mg	CAPS. ELIB. PREL.	0,4mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	7717	2015	01
TC 99 M - ALBUMINA UMANA	NANOCOLL 500 micrograme	KIT PT. PREP. RADIOFARMACEUTICA	500micro grame	GE HEALTHCARE S.R.L.	ITALIA	7564	2015	01
TEICOPLANINUM	TARGOCID 400 mg	PULB+SOLV. PT. SOL. INJ./PERF. SAU SOL. ORALA	400mg	AVENTIS PHARMA LTD.	MAREA BRITANIE	7869	2015	01
TERBINAFINUM	TERBINAFINA SLAVIA 250mg	COMPR.	250mg	SLAVIA PHARM S.R.L.	ROMANIA	7645	2015	01
TERBINAFINUM	TERBINAFINA SLAVIA 10 mg/g	CREMA	10mg/g	SLAVIA PHARMA S.R.L.	ROMANIA	7840	2015	01
TESTOSTERONUM	NEBIDO 1000 mg/4 ml	SOL. INJ.	1000mg/ 4ml	BAYER PHARMA AG	GERMANIA	7615	2015	01
TETRABENAZINUM	XENAZINE 25 mg	COMPR.	25mg	PHARMASWISS CESKA REPUBLIKA S.R.O.	REPUBLICA CEHA	7851	2015	01

THIOPENTALUM	THIOPENTAL SODIUM EIPICO 1 g	PULB. PT. SOL. INJ.	1g	E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	ROMANIA	7704	2015	01
THIOPENTALUM	THIOPENTAL SODIUM EIPICO 500 mg	PULB. PT. SOL. INJ.	500mg	E.I.P.I.CO. MED S.R.L.	ROMANIA	7703	2015	01
TIAPRIDUM	TIAPRIDAL 100 mg	COMPR.	100mg	SANOFI-SYNTHELABO FRANCE	FRANTA	7570	2015	01
TIMOLOLUM	TIMOLOL ROMPHARM 5 mg/ml	PIC. OFT., SOL.	5mg/ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	7599	2015	01
TIMOLOLUM	TIMOLOL ROMPHARM 2,5 mg/ml	PIC. OFT., SOL.	2,5mg/ ml	ROMPHARM COMPANY S.R.L.	ROMANIA	7598	2015	01
TIOGUANINUM	LANVIS 40 mg	COMPR.	40mg	ASPEN PHARMA TRADING LIMITED	IRLANDA	7909	2015	01
TOLPERISONUM	MYDOCALM 150 mg	COMPR. FILM.	150mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	7643	2015	02
TOLPERISONUM	MYDOCALM 50 mg	COMPR. FILM.	50mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	7642	2015	01
TRAMADOLUM	TRAMADOL LPH 50 mg	CAPS.	50mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMANIA	7875	2015	01
TRIMEBUTINUM	COLPERIN 100 mg	COMPR.	100mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMANIA	7650	2015	01
TROSPIMUM	INKONTAN 15 mg	COMPR. FILM.	15mg	PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H.	AUSTRIA	7659	2015	01
TROSPIMUM	INKONTAN 30 mg	COMPR. FILM.	30mg	PHARMAZEUTISCHE FABRIK MONTAVIT GES.M.B.H.	AUSTRIA	7660	2015	01
VALSARTANUM	WENZELL 40 mg	COMPR. FILM.	40mg	NEOLA PHARMA S.R.L.	ROMANIA	7837	2015	01
VALSARTANUM	WENZELL 80 mg	COMPR. FILM.	80mg	NEOLA PHARMA S.R.L.	ROMANIA	7838	2015	01
VALSARTANUM	WENZELL 160 mg	COMPR. FILM.	160mg	NEOLA PHARMA S.R.L.	ROMANIA	7839	2015	01
VALSARTANUM	VALSARTAN MYLAN 40 mg	CAPS.	40mg	MYLAN S.A.S	FRANTA	7666	2015	01

VALSARTANUM	VALSARTAN MYLAN 80 mg	CAPS.	80mg	MYLAN S.A.S	FRANȚA	7667	2015	01
VALSARTANUM	VALSARTAN MYLAN 160 mg	CAPS.	160mg	MYLAN S.A.S	FRANȚA	7668	2015	01
VANCOMYCINUM	VANCOMICINA HOSPIRA 500 mg	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	500mg	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7590	2015	01
VANCOMYCINUM	VANCOMICINA HOSPIRA 1000 mg	PULB. PT. CONC. PT. SOL. PERF.	1000mg	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	7591	2015	01
VARDENAFILUM	STAREXON 5 mg	COMPR. FILM.	5mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7816	2015	01
VARDENAFILUM	STAREXON 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7817	2015	01
VARDENAFILUM	STAREXON 20 mg	COMPR. FILM.	20mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHA	7818	2015	01
VORICONAZOLUM	VORAMOL 200 mg	PULB. PT. SOL. PERF.	200mg	ALVOGEN IPCO S.AR.L.	LUXEMBURG	7539	2015	01
VORICONAZOLUM	VORICONAZOL TEVA 20 mg	PULB. PT. SOL. PERF.	200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	7806	2015	01
ZOLPIDEMUM	ZOLSANA 5 mg	COMPR. FILM.	5mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7617	2015	01
ZOLPIDEMUM	ZOLSANA 10 mg	COMPR. FILM.	10mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	7618	2015	01

**Medicamente autorizate prin procedura centralizată de către Agenția Europeană a Medicamentului (EMA)
pentru care s-a notificat intenția de punere pe piață în România în trim. II 2015**

DCI	Denumire Comerciala	Forma farmaceutica	Conc.	Firma Detinatoare	Tara	Nr. APP		
INSULINUM GLARGINE	TOUJEO 300 unitati/ml	SOL. INJ. IN STILOU INJECTOR (PEN) PREUMPLUT	300 unități/ml	SANOFI - AVENTIS DEUTSCHLAN D GMBH	GERMANIA	133	2015	33
NIVOLUMABUM	OPDIVO 10 mg/ml	CONC. PT. SOL. PERF.	10 mg/ml	BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG	MAREA BRITANIE	1014	2015	01
VACCIN PAPILOMAVIRUS	GARDASIL 9	SUSP. INJ.	0,5 ml	SANOFI PASTEUR MSD SNC	FRANȚA	1007	2015	01
VACCIN PAPILOMAVIRUS	GARDASIL 9	SUSP. INJ. IN SERINGA PREUMPLUTA	0,5 ml	SANOFI PASTEUR MSD SNC	FRANȚA	1007	2015	02