

*ROMÂNIA*

# *Buletin informativ*

**An. 13, Nr. 4 (52), trim. IV 2011**

## *Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale*

**Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM**

**Lista seriilor de medicamente retrase în trim. IV 2011**

**Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. III 2011**

**Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim. III 2011**

**Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. III 2011**

- Toate datele cuprinse în prezenta publicație reprezintă informații oficiale și sunt sub autoritatea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.
- Întregul conținut al prezentei publicații se află sub protecția legislativă integrală 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.

## CUPRINS

### HOTĂRÂRI ALE CONSILIULUI ȘTIINȚIFIC AL ANMDM

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| • <b>Hotărârea nr. 22/13.12.2011</b> referitoare la aprobarea noilor modele ale prospectului, Rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România prin procedură națională, în conformitate cu modelele europene .....                                                                                                                                                                                                     | 4   |
| • <b>Hotărârea nr. 23/13.12.2011</b> referitoare la aprobarea Ghidului pentru validarea metodei bioanalitice .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 41  |
| • <b>Hotărârea nr. 25/13.12.2011</b> de aprobare a modificării Hotărârii Consiliului științific nr. 1/22.02.2011 referitoare la acreditarea furnizorilor naționali de cursuri de instruire în regulile de bună practică în studiul clinic .....                                                                                                                                                                                                                                                                    | 68  |
| • <b>Hotărârea nr. 26/13.12.2011</b> de aprobare a modificării Hotărârii Consiliului Științific nr. 29/16.12.2010 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 .....                                                                     | 69  |
| • <b>Hotărârea nr. 27/13.12.2011</b> de aprobare a Ghidului detaliat privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor evenimentelor/reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman .....                                                                                                                                                                                                                                                                   | 71  |
| • <b>Hotărârea nr. 28/13.12.2011</b> de aprobare a modificării și completării Hotărârii Consiliului științific al ANMDM nr. 13/05.04.2011 referitoare la aprobarea Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, precum și a documentației privind criteriile de acreditare și inspecție de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a operatorilor care efectuează consultarea cu grupurile țintă ..... | 91  |
| • <b>Hotărârea nr. 29/13.12.2011</b> de aprobare a actualizării Anexei nr. 1 a Hotărârii Consiliului științific nr. 33/13.12.2010 referitoare la aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale .....                                                                                                                                                                                                          | 93  |
| • <b>Lista seriilor de medicamente retrase în trim. IV 2011</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 95  |
| • <b>Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. III 2011</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 97  |
| • <b>Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trim III 2011</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 99  |
| • <b>Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. III 2011</b> .....                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 115 |

## HOTĂRÂREA

nr. 22/13.12.2011

**referitoare la aprobarea noilor modele ale prospectului, Rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România prin procedură națională, în conformitate cu modelele europene**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2011, 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 hotărârea Consiliului științific al ANMDM nr. 22/13.12.2011, conform anexelor 1–4 care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

**Art. 2.** – (1) Prevederile prezentei hotărâri se aplică cererilor de autorizare/reînnoire a autorizației de punere pe piață (APP) și a cererilor de aprobare a variațiilor la termenii APP referitoare la informațiile despre medicament, depuse la ANMDM după intrarea în vigoare a ordinului ministrului sănătății de aprobare a acesteia.

(2) Pentru medicamentele care nu se află în procedură de reînnoire a APP, prevederile prezentei hotărâri se aplică în decurs de 3 ani de la intrarea în vigoare a ordinului ministrului sănătății (OMS) de aprobare a prezentei hotărâri;

(3) Prevederile prezentei hotărâri nu se aplică cererilor de aprobare a unei variații la termenii APP, alta decât o variație referitoare la informațiile despre medicament.

**Art. 3.** - La data intrării în vigoare a OMS de aprobare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Consiliului științific al ANM nr. 20/27.11.2009, aprobată prin OMS nr. 1450/24.11.2010 și Hotărârea Consiliului științific al ANM nr. 2/27.01.2006 aprobată prin OMS nr. 399/2006 pentru aprobarea modelelor europene ale prospectului, Rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor

privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România.

**Art. 4.** - Prezenta hotărâre se aprobă prin ordin al ministrului sănătății și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I.

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

**Prospect: Informații pentru <pacient><utilizator>**

{Nume (inventat) concentrația forma farmaceutică}  
{Substanța(ele) activă(e)}

**<Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe <să luați> <să utilizați> acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.>
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.>

**<Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe <să luați> <să utilizați> acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

<Luați> <Utilizați> întotdeauna acest medicament conform indicațiilor din acest prospect sau indicațiilor <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Întrebați farmacistul dacă aveți nevoie de mai multe informații sau recomandări.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.
- Dacă <după {număr de} zile> nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, trebuie să vă adresați unui medic.>

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este X și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X
3. Cum să <luați> <utilizați> X
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează X
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este X și pentru ce se utilizează**

<Dacă <după {număr de} zile nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, trebuie să vă adresați unui medic.

**2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X**

**Nu <luați> <utilizați> X <:>**

- <dacă sunteți alergic la {substanța(ele) activă(e)} sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).>

**Atenționări și precauții**

Înainte să <luați> <utilizați> X, adresați-vă medicului dumneavoastră <sau> <farmacistului>.

**Copii <și adolescenți>  
<Sportivi>****X împreună cu alte medicamente**

<Spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> dacă <luați> <utilizați>, <ați luat> <utilizat> recent sau s-ar putea să <luați> <utilizați> orice alte medicamente.>

**X împreună cu <alimente> <și> <, > <băuturi> <și> <alcool>****Sarcina <și> <, > alăptarea <și fertilitatea>**

<Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului > <sau> <farmacistului> pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.>

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

<X conține {numele excipientului(ților)}>

### **3. Cum să <luați> <utilizați> X**

<Luați> <utilizați> <întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul><sau farmacistul>. Discutați cu <medicul dumneavoastră> <sau> <cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.>

<Doza recomandată este de ...>

<Luați> <utilizați> <întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră> <sau farmacistul><sau asistenta medicală>. Discutați cu <medicul> <sau> <cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.>

<Doza recomandată este de ...>

### **<Utilizarea la copii <și adolescenți>>**

<Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului în cazul în care aveți dificultăți la înghițirea comprimatului întreg>

<Comprimatul poate fi divizat în doze egale.>

<Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.>

<Dacă <luați> <utilizați> mai mult X decât trebuie>

<Dacă uitați să <luați> <utilizați> X>

<Nu luați o doză dublă pentru a compensa <doza> <comprimatul> <...> uitată(uitat).>

<Dacă încetați să <luați> <utilizați> X>

<Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.>

### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

### **<Reacții adverse suplimentare la copii <și adolescenți>>**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect.

### **5. Cum se păstrează X**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe <etichetă> <cutie> <flacon> <...> <după {abreviere folosită pentru exprimarea datei de expirare}>.> <Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.>

[Pentru termenii care trebuie utilizați privind condițiile de păstrare vezi Anexa nr. III la Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1446/2010]

<Nu utilizați acest medicament dacă observați {descrierea semnelor vizibile de deteriorare}>.

<Nu aruncați niciun medicament pe calea apei <sau a reziduurilor> menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.>

**6. Conținutul ambalajului și alte informații****Ce conține X**

- Substanța(ele) activă(e) este(sunt) ...
- Celălalt(celelalte) component(e) <(excipient(ți))> este(sunt) ...

**Cum arată X și conținutul ambalajului****Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**România**

{Nume}

<{Adresă}

{Oraș} {Cod poștal} – RO>

Tel: + {Număr de telefon}

<{e-mail}>

**Acest prospect a fost revizuit în <{luna AAAA}>.**

<Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că <din cauza rarității bolii> <din rațiuni științifice> <din motive etice> nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.>

**<Alte surse de informații>**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>

<-----

<Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății>



## **REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

### **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}

### **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

<Excipient(ți) cu efect cunoscut:>

<Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.>

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

<Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.>

<Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului>

<Comprimatul poate fi divizat în doze egale.>

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

<Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.>

<{X} este indicat la <adulți> <nou-născuți> <sugari> <copii> <adolescenți> <cu vârsta {cuprinsă între x și y}> <ani> <luni>.>

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

##### Doze

##### *Copii și adolescenți*

<Siguranța> <și> <eficacitatea> {X} la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <luni> <ani> {sau orice alte subgrupe, de exemplu greutate, perioadă pubertară, sex} nu <a fost> <au fost> <încă> stabilită(e).>

<Nu sunt disponibile date.>

<Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul(ele) <4.8> <5.1> <5.2>, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.>

<{X} nu trebuie utilizat la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupe, de exemplu greutate, perioadă pubertară, sex}, din motive legate de probleme referitoare la <siguranță> <eficacitate>.>

<{X} nu prezintă utilizare relevantă <la copii și adolescenți> <la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupe, de exemplu greutate, perioadă pubertară, sex} <în indicația...> >

<{X} este contraindicat < la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupe, de exemplu greutate, perioadă pubertară, sex} <în indicația...> (vezi pct. 4.3).>

##### Mod de administrare

<Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului>

<Pentru instrucțiuni privind <reconstituirea> <diluarea> medicamentului înainte de administrare, vezi pct. <6.6> <și> <12>.>

#### 4.3 Contraindicații

<Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1<sau {numele reziduului (urilor)}>.>

#### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

<Copii și adolescenți>

<Sportivi>

#### 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

<Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.>

<Copii și adolescenți>

<Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.>

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

[Pentru termenii care trebuie utilizați, a se vedea Anexa I a Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1446/2010]

<Sarcina>

<Alăptarea>

<Fertilitatea>

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

<{Numele (inventat)} <nu are nici o influență sau are influență neglijabilă> <are influență mică> <are influență moderată> <are influență majoră> asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.>

<Nu sunt relevante.>

#### 4.8 Reacții adverse

<Copii și adolescenți>

#### 4.9 Supradozaj

<Copii și adolescenți>

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: {grupa}, codul ATC: {codul} <încă nealocat>

<{Numele (inventat)} este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .>

<Mecanism de acțiune>

<Efecte farmacodinamice>

<Eficacitate și siguranță clinică>

<Copii și adolescenți>

<Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu { Numele (inventat)} la toate subgrupele de copii și adolescenți în {afecțiunea, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată} (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).>

<Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu { Numele (inventat)} la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în {afecțiunea, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată} (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).>

<Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că <din cauza rarității bolii> <din rațiuni științifice> <din motive etice> nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.>

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

<Absorbție>

<Distribuție>

<Metabolizare>

<Eliminare>

<Linearitate/Non-linearitate>

<Relație (i) **farmacocinetică**(e)/farmacodinamică(e)>

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

<Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.>

<În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.>

<Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la nivele de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:>

<Evaluarea riscului de mediu (ERM)>

# **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

## **6.1 Lista excipienților**

<Fără excipienți>

## **6.2 Incompatibilități**

<Nu este cazul.>

<În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.>

<Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. <6.6> <și> <12>.>

## **6.3 Perioada de valabilitate**

<...> <6 luni> <...> <1 an> <18 luni> <2 ani> <30 luni> <3 ani> <...>

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la condițiile de păstrare vezi Anexa nr. III la Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1446/2010]

<Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după <reconstituire> <diluare> <prima deschidere>, vezi pct. 6.3.>

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

<Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.>

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>**

<Utilizare la copii și adolescenți>

<Fără cerințe speciale <la eliminare>.>

<Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.>

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ****9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

<Data primei autorizări: <{luna AAAA }>

<Data ultimei reînnoiri a autorizației: <{luna AAAA }>

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

<{luna AAAA}>

**<11. DOZIMETRIE>****<12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE>**

<Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .

Informații privind etichetarea

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE <AMBALAJUL SECUNDAR> <ȘI> <AMBALAJUL PRIMAR>**

{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}

{Nume (inventat) concentrația forma farmaceutică}  
{Substanța(ele) activă(e)}

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}  
{Substanța(ele) activă(e)}

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

<Atenționare pentru sportivi – vezi prospectul!>

<Pictogramă (triunghi conform Ordinului MS nr. 759/2003)  
(vezi prospectul pentru informații suplimentare)



**8. DATA DE EXPIRARE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la data de expirare, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006]

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la condițiile de păstrare a se vedea Anexa nr. III la OMS nr. 1446/2010]

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

{Nume și adresă}  
<{telefon}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

{...../AAAA/01-...}

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006]

**14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

<Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală-<PRF> <P6L> <PR> <PS>.>  
<Medicament care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală.>

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

<Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille>

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}

{Nume (inventat) concentrația forma farmaceutică}  
{Substanța(ele) activă(e)}

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}  
{Substanța(ele) activă(e)}

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

{Numele}

**3. DATA DE EXPIRARE**

*[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la data de expirare, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006]*

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

*[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006]*

**5. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}

{Nume (inventat) concentrația forma farmaceutică}  
{Substanța(ele) activă(e)}**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}  
{Substanța(ele) activă(e)}  
{Calea de administrare}**2. MODUL DE ADMINISTRARE****3. DATA DE EXPIRARE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la data de expirare, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006 (“Termenii care trebuie să fie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, pe ambalajul primar și secundar”)]

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006]

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ****6. ALTE INFORMAȚII**

{Numele/sigla deținătorului autorizației de punere pe piață}



**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

[Notă: următoarele informații sunt cele prevăzute la art. 708 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății - Titlul XVII Medicamentul cu modificările și completările ulterioare, care transpune Directiva 2001/83/CE amendată.

Pentru informațiile complete care trebuie incluse la fiecare punct și subpunct din Rezumatul caracteristicilor produsului, vezi Hotărârea Consiliului Științific nr. 22/27.11.2009 referitoare la aprobarea Ghidului cu privire la Rezumatul caracteristicilor produsului, publicată pe web-site-ul ANMDM: [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html), care este o traducere în limba română și o adaptare a Ghidului CE/2009 privind Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP). Acest ghid trebuie citit în coroborare cu alte ghiduri relevante (la care se va face trimitere în prezentul document), care sunt publicate pe web-site-ul ANMDM și/sau pe web-site-ul EMA, <http://www.ema.europa.eu> (de exemplu, "QRD Convention to be followed for the EMA-QRD templates", <http://www.ema.europa.eu/htms/human/qrd/docs/convention.pdf> )

În timpul procesului de evaluare, solicitanții pot prezenta Rezumate ale caracteristicilor produsului pentru diferite concentrații într-un singur document, cu evidențierea clară în culoarea gri a informațiilor specifice celorlalte concentrații. Cu toate acestea, materialul final tipărit va conține o singură concentrație sau formă farmaceutică, împreună cu toate mărimile de ambalaj corespunzătoare concentrației sau formei farmaceutice respective.

Mențiunile standard incluse în modelul european trebuie utilizate ori de câte ori este cazul. În cazul în care solicitantul are nevoie să se abată de la aceste mențiuni, pentru a se adapta la cerințele specifice medicamentului, se vor avea în vedere mențiuni alternative sau suplimentare, în fiecare caz în parte.

Convenția culorilor textului:

Textul în violet: recomandări referitoare la informațiile care trebuie incluse la fiecare punct și subpunct.

Textul în negru: mențiuni standard/text care trebuie sau nu inclus, după cum este cazul/informația care trebuie completată

Convenția parantezelor:

{text}: informația care trebuie completată

<text>: text care trebuie sau nu inclus, după cum este cazul

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

[Ghidul privind exprimarea concentrației în denumirea comercială a medicamentelor de uz uman, aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 11/07.06.2010, este disponibil pe web-site-ul ANMDM: [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html) ]

[Forma farmaceutică se declară conform hotărârilor Consiliului Științific referitoare la aprobarea termenilor standard românești pentru forme farmaceutice, ambalaje primare, sisteme de închidere și de administrare, în concordanță cu Termenii standard europeni aprobați de Comisia Farmacopeei Europene, disponibile pe web-site-ul ANMDM: [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html) ]

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}

[Nu se atașază simboluri de marcă înregistrată, ®™, nici la acest punct, nici pe parcursul textului.]

[Formele farmaceutice “comprimate” și “capsule” se exprimă la plural.]

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

[Denumirea/ile substanței/lor active se scrie/scriu în limba română.]

<Excipient(ți) cu efect cunoscut:>

<Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.>

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

<Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.>

<Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.>

<Comprimatul poate fi divizat în doze egale.>

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

[Se specifică, dacă este cazul, <Acest medicament este utilizat numai în scop diagnostic.>]

<{X} este indicat la <adulți> <nou-născuți> <sugari> <copii> <adolescenți> <cu vârsta {cuprinsă între x și y}> <ani> <luni>.>

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

[Dacă este cazul, se pot adăuga subtitluri, cum sunt “Vârstnici” sau “Pacienți cu insuficiență renală”.]

#### *Copii și adolescenți*

<Siguranța> <și> <eficacitatea> {X} la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <luni> <ani> {sau orice alte subgrupe, de exemplu greutate, perioadă pubertară, sex} nu <a fost> <au fost> <încă> stabilită(e).> [Trebuie adăugată una dintre următoarele mențiuni:

<Nu sunt disponibile date.>

sau] <Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctul(ele) <4.8> <5.1> <5.2>, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.>

<{X} nu trebuie utilizat la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupe, de exemplu greutate, perioadă pubertară, sex}, din motive legate de probleme referitoare la <siguranță> <eficacitate>.> [Se va/vor menționa problema/e cu referire încrucișată la punctele unde aceasta/acestea este/sunt prezentată/e în detaliu (de exemplu 4.8 sau 5.1).]

<{X} nu prezintă utilizare relevantă <la copii și adolescenți> <la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupe, de exemplu greutate, perioadă pubertară, sex} <în indicația...> > [Se va/vor specifica indicația/indicațiile.]

<{X} este contraindicat < la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupe, de exemplu greutate, perioadă pubertară, sex} <în indicația...> [Se va/vor specifica indicația/indicațiile.] (vezi pct. 4.3).>

#### Mod de administrare

<Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului>

[Mod de administrare: recomandări pentru utilizare adecvată de către profesioniștii din domeniul sănătății sau de către pacienți. Detalii practice suplimentare pentru pacient pot fi incluse în prospect, de exemplu în cazul medicamentelor administrate prin inhalare, auto-injecție subcutanată. Dacă este necesar, se pot include ilustrații explicative.]

<Pentru instrucțiuni privind <reconstituirea> <diluarea> medicamentului înainte de administrare, vezi pct. <6.6> <și> <12>.>

#### **4.3 Contraindicații**

[În cazul în care substanța/substanțele active este/sunt inclusă/e în lista substanțelor contraindicate conducătorilor de vehicule, aprobată prin Ordinul Ministrului Sănătății nr. 87/2003 completat prin Ordinul MS nr. 759/2003, la acest subpunct se va menționa faptul că utilizarea lor este contraindicată persoanelor care conduc vehicule, cu referire încrucișată la subpunctul 4.7.]

<Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 <sau {numele reziduuului (urilor)}>.>

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

[Când este necesar, trebuie utilizate subtitluri (de exemplu “Interferență cu teste serologice”, “Insuficiență hepatică”, “Insuficiență renală”, “Prelungirea intervalului QT”), pentru a ușura orientarea în text (cu alte cuvinte, găsirea informațiilor în cadrul punctelor lungi.)

<Copii și adolescenți>

<Sportivi>

[Se menționează substanța/ele activă/e inclusă/e în Lista substanțelor interzise din Codul antidoping mondial în vigoare stabilită de Agenția Antidoping Mondială, <http://www.wada-ama.org/en/> .]

<Acest medicament conține <o substanță activă> <substanțe active> care <poate> <pot> determina pozitivarea testelor antidoping.>

[Pentru excipienții cu efect cunoscut se includ atenționări, conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1202/02.10.2006, disponibil pe web-site-ul ANMDM: [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html) ]

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

<Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.>

<Copii și adolescenți>

<Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.>

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

[Pentru mențiunile standard de utilizat referitor la sarcină și alăptare, vezi Anexa nr. I a Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1446/2010, disponibil pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

<Sarcina>  
<Alăptarea>  
<Fertilitatea>

[În funcție de situație, pot fi inserate subtitluri suplimentare, cum sunt “Femei cu potențial fertil”, “Contracepție la bărbați și femei”.]

#### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

<{Numele (inventat)} <nu are nici o influență sau are influență neglijabilă> <are influență mică> <are influență moderată> <are influență majoră> asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje <fiind contraindicată utilizarea sa de către conducătorii vehiculelor și cei care folosesc utilaje (vezi pct. 4.3.)>  
[Când este cazul, se vor descrie efectele.]

<Nu sunt relevante.>

#### 4.8 Reacții adverse

[Pentru convenția MedDRA privind frecvența și baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe, vezi Anexa nr. II la Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1446/2010, disponibil pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

[Trebuie utilizate subtitluri pentru a facilita găsirea informațiilor privind fiecare reacție adversă selectată și fiecare grupă specială de pacienți relevantă, de exemplu: “Rezumatul profilului de siguranță”, “Lista tabelară a reacțiilor adverse”, “Descrierea reacțiilor adverse selectate” (alternativ, subpunctul poate fi denumit cu numele reacției adverse relevante), “Alte grupe speciale de pacienți”.]

<Copii și adolescenți>

#### 4.9 Supradozaj

[Dacă este cazul, se pot include subtitluri suplimentare, cum sunt “Simptomatologie” sau “Abordare terapeutică”.]  
<Copii și adolescenți>

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: {grupa}, codul ATC: {codul} <încă nealocat>

[Pentru medicamentele biosimilare, se vor include următoarele mențiuni:]

<{Numele (inventat)} este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>>

[Informațiile referitoare la eficacitatea și siguranța clinică se pot prezenta tabelar.]

<Mecanism de acțiune>  
<Efecte farmacodinamice>  
<Eficacitate și siguranță clinică>  
<Copii și adolescenți>

[În cazul în care Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare sau a suspendat temporar obligația de a depune rezultatele studiilor efectuate, informația trebuie prezentată, după cum urmează:]

<Agenția Europeană a Medicamentului a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu {Numele (inventat)} la toate subgrupele de copii și adolescenți în {afecțiunea, conform deciziei privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată} (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).>

<Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu {Numele (inventat)} la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în {afecțiunea, conform deciziei

privind planurile de investigație pediatrică (PIP), în indicația aprobată} (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).>

<Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că <din rațiuni științifice> <din motive etice> nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.>

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

<Absorbție>

<Distribuție>

<Metabolizare>

<Eliminare>

<Linearitate/Non-linearitate>

<Relație (i) **farmacocinetică**(e)/farmacodinamică(e)>

[Dacă este cazul, se pot include subtitluri suplimentare, cum sunt “Insuficiență renală”, “Insuficiență hepatică”, “Vârstnici”, “Copii și adolescenți” sau “Alte grupe speciale de pacienți” (de specificat).]

## 5.3 Date preclinice de siguranță

[Dacă este necesar, se pot include subtitluri suplimentare, cum sunt “Studii la animale tinere”.]

<Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.>

<În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru uzul clinic.>

<Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la nivele de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:>

<Evaluarea riscului de mediu (ERM)>

# 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

## 6.1 Lista excipienților

[Denumirea excipientului/ților se va/vor scrie în limba română.]

<Fără excipienți>

## 6.2 Incompatibilități

<Nu este cazul.> [Mențiunea se va utiliza în cazul formelor farmaceutice adecvate, de exemplu forme farmaceutice orale solide.]

<În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.> [de exemplu pentru medicamente administrate parenteral]

<Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. <6.6> <și> <12>.>

## 6.3 Perioada de valabilitate

[Se vor include informații referitoare la perioada de valabilitate a medicamentului în ambalajul original și în timpul utilizării după prima deschidere și/sau reconstituire/diluare. Se va menționa o singură perioadă de valabilitate pentru medicamentului în ambalajul original, chiar dacă diferitele componente ale medicamentului au o perioadă diferită de valabilitate (de exemplu pulbere și solvent). De exemplu, în cazul în care perioada de valabilitate a pulberii este 2 ani, iar a solventului, 3 ani, perioada de valabilitate a medicamentului va fi 2 ani.]

<...> <6 luni> <...> <1 an> <18 luni> <2 ani> <30 luni> <3 ani> <...>

**6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

[Pentru mențiunile standard referitoare la condițiile de păstrare, vezi Anexa nr. III la Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1446/2010, disponibil pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

[Condițiile generale de păstrare ale medicamentelor în ambalajul original se menționează la acest subpunct, împreună cu o referire încrucișată la subpunctul 6.3, dacă este cazul:]

<Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după <reconstituire> <diluare> <prima deschidere>, vezi pct. 6.3.>

**6.5 Natura și conținutul ambalajului**

<Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.>

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>**

[Dacă este cazul, se includ instrucțiuni practice pentru prepararea și manipularea medicamentului, inclusiv eliminarea medicamentului și a materialelor reziduale derivate din utilizarea acestuia. Dacă este necesar, se poate avea în vedere prezentarea instrucțiunilor practice utilizând pictograme pe lângă text.]

<Utilizare la copii și adolescenți>

<Fără cerințe speciale <la eliminare>.>

<Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.>

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

[Numele țării în limba română.]

{Numele și adresa}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ****9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

[Conform Ghidului pentru Rezumatul caracteristicilor produsului, data trebuie menționată astfel:]

<Data primei autorizări: <{luna AAAA}>

<Data ultimei reînnoiri a autorizației: <{luna AAAA}>

[Data trebuie să corespundă primei autorizări a medicamentului respectiv.]

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

<{luna AAAA}>

**<11. DOZIMETRIE>****<12. INSTRUCȚIUNI PRIVIND PREPARAREA MEDICAMENTELOR RADIOFARMACEUTICE>**

<Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.>

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://www.anm.ro>

**INFORMAȚII PRIVIND ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

[Organizarea informației pe ambalaj și în prospect prezentată în acest model este destinată numai Anexei nr. 1 “Prospect” și Anexei nr. 3 “Informații privind etichetarea” ale autorizației de punere pe piață. Recomandări privind cel mai bun mod de concepere și organizare a informațiilor pe ambalaj și în prospect sunt prezentate în Hotărârea Consiliului Științific nr. 8/26.06.2009, disponibilă pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html)]

[Titlurile incluse în chenare, din Anexa nr. 3, sunt prevăzute pentru a ajuta solicitantii să completeze modelul european. Aceste titluri nu apar pe materialele finale imprimate/tipărite (machete/specimene).

Se va depune un text separat pentru ambalajul primar și secundar pentru fiecare concentrație și formă farmaceutică. Diferitele mărimi de ambalaj ale aceleiași concentrații pot fi prezentate într-un singur document.

Se furnizează un prospect separat pentru fiecare concentrație și formă farmaceutică. Cu toate acestea, în timpul procesului de evaluare, solicitanții pot prezenta prospecte pentru mai multe concentrații într-un singur document, indicând clar pentru care concentrație/ii este valabil textul alternativ. În cazul în care solicitanții intenționează să pună pe piață un prospect combinat, la depunerea cererii de autorizare/reînnoire a autorizației de punere pe piață se va depune o justificare detaliată. Justificarea va avea în vedere recomandările documentului “Compilation of QRD decisions on stylistic matters”, publicat pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004442.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004442.pdf).

Textul care nu va apărea în materialul final tipărit trebuie prezentat utilizând culoarea gri pentru evidențiere].

[Card de atenționare pentru pacient:

În cazul în care în cutie trebuie inclus un card de atenționare pentru pacient, textul trebuie să facă parte din informațiile despre medicament (la sfârșitul ultimului ambalaj primar).]

**INFORMAȚII PRIVIND ETICHETAREA**

[NOTĂ: următoarele informații trebuie să apară în prospect, conform Capitolului V Etichetare și prospect din Legea nr. 95/2006 – Titlul XVII “Medicamentul”, care transpune Titlul V al Directivei 2001/83/CE. Informațiile trebuie prezentate conform modelului de mai jos, indiferent de ordinea și poziția în care vor apărea pe ambalajul imprimat/tipărit.

În cazul în care se utilizează același text pe ambalajele primar și secundar, acest lucru se va menționa clar în prima rubrică, precum și la {natura/tipul ambalajului}. Informațiile identice pentru diferite prezentări trebuie furnizate o singură dată, de exemplu informațiile pentru flacon, blister, fiolă etc., în cazul în care există mai multe mărimi de ambalaj.

Pe ambalajul final tipărit trebuie prevăzut un spațiu unde se va trece doza prescrisă.]



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE <AMBALAJUL SECUNDAR> <ȘI> <AMBALAJUL PRIMAR>**

{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică} [așa cum sunt prezentate la punctul 1 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului]  
{Substanța(e) activă(e)}

[Referirea la substanța activă trebuie să corespundă concentrației exprimate în denumirea comercială, de exemplu  
nume (inventat) 60 mg capsule  
toremifen  
(deoarece 60 mg corespund la toremifen, chiar dacă substanța activă este prezentă sub formă de citrat de toremifen).

[Ghidul privind exprimarea concentrației în denumirea comercială a medicamentelor de uz uman, aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 11/07.06.2010, este disponibil pe web-site-ul ANMDM [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html) ]

[Pentru machete și specimene, aceste informații pot fi prezentate pe linii separate sau cu diferite mărimi ale fontului, dacă este necesar, cu condiția ca numele să apară ca un element unitar.

de exemplu                      nume (inventat) Z mg/ml  
soluție injectabilă]

[Trebuie inclus/e DCI-ul/urile substanței/lor active.

În plus, diferitele concentrații ale combinațiilor fixe trebuie separate prin “/” și trebuie prezentate în aceeași ordine a concentrațiilor.

de exemplu                      nume (inventat) 150 mg/12,5 mg comprimate  
irbesartan/hidroclorotiazidă]

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

[Se exprimă calitativ și cantitativ per unitate dozată sau, în funcție de forma de administrare, pe unitatea de volum sau unitatea de masă. În cazul în care substanța activă este prezentă sub formă de sare, acest lucru trebuie indicat clar, de exemplu: “60 mg toremifen (sub formă de citrat)”, “clorhidrat de diltiazem 60 mg”. Mențiunea trebuie să se bazeze pe informațiile referitoare la substanța activă așa cum sunt prezentate la punctul 2 din Rezumatul Caracteristicilor Produsului.]

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

[Se exprimă calitativ acei excipienți cu efect propriu incluși în Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1202/02.10.2006, publicat pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html) . Cu toate acestea, dacă medicamentul este un preparat administrat parenteral, topic sau un preparat oftalmic ori administrat prin inhalare, trebuie menționați toți excipienții.]

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

[Forma farmaceutică se va exprima conform hotărârilor Consiliului Științific referitoare la aprobarea termenilor standard românești pentru forme farmaceutice, ambalaje primare, sisteme de închidere și de administrare, în concordanță cu Termenii standard europeni aprobați de Comisia Farmacopeei Europene, publicată pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html). Se va utiliza forma întreagă a termenilor standard. Termenii pe înțelesul pacienților pentru formele farmaceutice vor fi avuți în vedere de la caz la caz, în situația unor

constrângeri legate de spațiu. În cazul în care se va utiliza, termenul pe înțelesul pacienților pentru forma farmaceutică va fi adăugat între paranteze la punctul 3 din Rezumatul caracteristicilor produsului.

Se menționează conținutul pe masă, volum, număr de doze sau număr de unități de administrare a medicamentului (cu alte cuvinte, mărimea ambalajului, incluzând referirea la orice componentă auxiliară inclusă în ambalaj, cum ar fi ace, tampoane etc.). Informațiile trebuie prezentate într-un mod cât mai simplu și descriptiv posibil utilizând termenii folosiți la punctele 3 și 6.5 ale Rezumatului caracteristicilor produsului. Deoarece forma farmaceutică este menționată deja ca parte a denumirii comerciale a medicamentului la punctul 1, se va repeta la acest punct utilizând culoarea gri pentru evidențiere, astfel încât să nu apară de mai multe ori pe materialul final imprimat/tipărit.

În cazul ambalajului combinat care cuprinde diferite mărimi de ambalaj ale aceleiași concentrații, fiecare mărime de ambalaj va fi enumerată pe o linie separată utilizând culoarea gri pentru evidențiere.

De exemplu      14 comprimate filmate  
                          28 comprimate filmate  
                          42 comprimate filmate]

[În cazul ambalajului pentru tratamentul de inițiere, urmați exemplul de mai jos:

“Ambalaj pentru inițierea tratamentului

Fiecare ambalaj a 28 comprimate filmate pentru o schemă de tratament de 4 săptămâni conține:

7 comprimate filmate x 5 mg

7 comprimate filmate x 10 mg

7 comprimate filmate x 15 mg

7 comprimate filmate x 20 mg”]

## 5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

[Referitor la modul de administrare, după caz, se vor include recomandări pentru utilizare adecvată, de exemplu “Nu înghițiți”, “Nu mestecați”, “Agitați energic înainte de utilizare”. În toate cazurile și îndeosebi în situația în care nu se pot include toate detaliile pe ambalajul secundar, se va include o referire la prospect:]

A se citi prospectul înainte de utilizare.

[Pentru căile de administrare se vor utiliza termenii standard aprobați prin hotărârile Consiliului Științific referitoare la aprobarea termenilor standard românești pentru forme farmaceutice, ambalaje primare, sisteme de închidere și de administrare, în concordanță cu Termenii standard europeni aprobați de Comisia Farmacopeei Europene, publicată pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html).]

## 6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

## 7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

[Apariția atenționărilor speciale pe ambalaj trebuie rezervată:

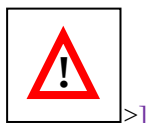
- acelor atenționări considerate foarte importante pentru a realiza reducerea la minimum a riscului (de exemplu “Citotoxic: manipulați cu precauție”, “Poate cauza anomalii la naștere” etc.);
- cazurilor în care substanța/ele activă/e din compoziția medicamentului este/sunt inclusă/e în Lista substanțelor interzise din Codul antidoping mondial în vigoare stabilită de Agenția Antidoping Mondială, <http://www.wada-ama.org/en/> , când pe ambalaj va apare mențiunea:

<Atenționare pentru sportivi – vezi prospectul!>]

[În cazul în care substanța/substanțele active este/sunt inclusă/e în lista substanțelor contraindicate conducătorilor de vehicule, aprobată prin Ordinul Ministrului Sănătății nr. 87/2003 completat prin Ordinul MS nr. 759/2003, la acest punct vor apărea mențiunea și pictograma următoare:

<Pictogramă (triunghi conform Ordinului MS nr. 759/2003)

(vezi prospectul pentru informații suplimentare)



## 8. DATA DE EXPIRARE

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la data de expirare, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006, publicat pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html) ]

[Data de expirare tipărită pe ambalajul medicamentelor, care precizează numai luna și anul, va semnifica ultima zi a respectivei luni. Data de expirare trebuie exprimată astfel: două cifre sau cel puțin 3 caractere pentru lună și 4 cifre pentru an, de exemplu: Ianuarie 2012, Ian 2012, 01-2012.]

[Când este cazul, se va specifica perioada de valabilitate după reconstituire, diluare sau după prima deschidere a ambalajului primar. A se vedea “Note for Guidance on Maximum Shelf Life for Sterile Products for Human Use after First Opening or Following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96/corr). Dacă, totuși, pentru medicamentele reconstituite perioada maximă de valabilitate în uz variază în funcție de solventul utilizat sau de modul de reconstituire, pe ambalajul secundar trebuie să apară o mențiune, cum ar fi: “A se citi prospectul pentru perioada de valabilitate a medicamentului reconstituit.”.]

## 9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[Mențiunea/ile trebuie să reflecte precauțiile speciale pentru păstrare de la punctul 6.4 din Rezumatul caracteristicilor produsului. Pentru mențiunile standard referitoare la condițiile de păstrare, vezi Anexa nr. III la Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1446/2010, disponibil pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

## 10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

[Mențiunea/ile trebuie să reflecte precauțiile speciale de la subpunctul 6.6 sau punctul 12 din Rezumatul caracteristicilor produsului, de exemplu pentru radiofarmaceutice, citostatice.]

## 11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Incluzând orașul, codul poștal (dacă este disponibil) și numele Statului Membru în limba română. Se pot include numere de telefon, fax, adrese de e-mail. Nu este permisă includerea web-site-urilor firmelor deținătoare ale autorizației de punere pe piață, link-uri prin e-mail către web-site-urilor firmelor deținătoare ale autorizației de punere pe piață. ]

{Nume și adresă}  
<{telefon}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

## 12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

[Element care va fi inclus de ANMDM la emiterea autorizației de punere pe piață.]

[În cazul unei anexe 3 combinate care include mai multe mărimi de ambalaj ale aceleiași concentrații, mărimile de ambalaj respective se vor include pe o linie separată după numărul de APP corespunzător, utilizând culoarea gri pentru evidențiere,

de exemplu

|               |                        |
|---------------|------------------------|
| ...../AAAA/01 | 14 comprimate filmate  |
| ...../AAAA/02 | 28 comprimate filmate  |
| ...../AAAA/03 | 42 comprimate filmate] |

### 13. SERIA DE FABRICAȚIE

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006, publicat pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

### 14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[Clasificarea pentru eliberare se va face conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1602/31.12.2010 publicat pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html) ]

<Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală - <PRF> <P6L> <PR> <PS>.>  
<Medicament care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală.>

### 15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

[Numai pentru medicamentele care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală, se pot include, în limita spațiului disponibil și cu respectarea recomandărilor Hotărârii Consiliului Științific nr. 8/26.06.2009:

- Indicația/iile terapeutică/e
- Recomandările de dozaj, contraindicația/iile și atenționările;
- De regulă, nu este necesară inscripționarea pe ambalajul secundar a atenționărilor generale și a celor referitoare la supradozaj, dar aceste tipuri de atenționări se pot adăuga pentru anumite medicamente, la solicitarea ANMDM.]

### 16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

[Informațiile care vor apărea în Braille pe ambalajul secundar imprimat/tipărit trebuie menționate la acest punct în formatul normal; vezi și Hotărârea Consiliului Științific nr. 12/15.07.2007, publicată pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html) ]

[În cazul în care nu se includ informațiile în Braille, conform ghidului menționat anterior, justificarea neincluzerii informațiilor trebuie prevăzută în modulul 1.3.6. După agreearea de către ANMDM, la acest punct se va include următoarea mențiune utilizând culoarea gri pentru evidențiere:

<Justificare acceptată pentru neincluzerea informației în Braille>]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ**

{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}  
{Substanța(e) activă(e)}

[Substanța activă va fi menționată conform recomandării de la punctul 1 de pe ambalajul secundar.]

[În cazul în care există constrângeri legate de spațiu, se va utiliza termenul pe înțelesul pacientului pentru forma farmaceutică.]

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

{Numele} [Numele întreg/sigla deținătorului autorizației de punere pe piață]

**3. DATA DE EXPIRARE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la data de expirare, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006, publicat pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006, publicat pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

**5. ALTE INFORMAȚII**

[În limita spațiului disponibil, se poate include orice altă informație pentru utilizarea și administrarea corectă a medicamentului, de exemplu zilele calendaristice dacă medicamentul se administrează în doză unică zilnic și este ambalat în blistere care conțin un multiplu de șapte unități dozate.]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI****{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}**

[Ambalajele primare mici sunt definite ca fiind recipiente cu volumul de cel mult 10 ml. De la caz la caz, pentru recipiente al căror volum depășește 10 ml, se poate lua în considerare un număr minim de informații, atunci când nu este posibilă includerea tuturor informațiilor. Aceste excepții trebuie să fie justificate și agreate cu ANMDM.

În cazul medicamentelor radiofarmaceutice, flacoanele vor fi etichetate conform art. 776 (3) din Legea 95/2006, Titlul XVII – Medicamentul.]

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}

{Substanța(ele) activă(e)}

{Calea de administrare}

[În cazul limitărilor legate de spațiu, se poate utiliza termenul pe înțelesul pacientului pentru forma farmaceutică; de asemenea, pentru calea de administrare se pot utiliza abrevierile din tabelul QRD cu abrevieri standard, publicat pe web-site-ul EMA,

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004439.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004439.pdf) .

La punctele relevante ale prospectului se vor explica abrevierile utilizând forma completă a termenilor respectivi.]

[În cazul în care medicamentul are mai multe componente, forma farmaceutică care va apărea pe etichetă va corespunde componentei respective (de exemplu vor exista etichete diferite pentru flaconul cu pulbere și fiola cu solvent).]

[În cazul recipientului pentru solvent, se va scrie:

“Solvent pentru X” (se va specifica numele medicamentului)

<{Calea de administrare}>]

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

[Referitor la modul de administrare, după caz, se vor include recomandări pentru utilizarea adecvată, de exemplu “Nu înghiți”, “Nu mestecați”, “Agitați energic înainte de utilizare”. Deoarece nu se pot include toate detaliile pe ambalajul primar, se va face o referire la prospect: “A se citi prospectul înainte de utilizare”.]

**3. DATA DE EXPIRARE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la data de expirare, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006, publicat pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

[Când este cazul și dacă spațiul permite, se va specifica perioada de valabilitate după reconstituire, diluare sau după prima deschidere a ambalajului primar.

Pentru medicamente care au o perioadă de valabilitate limitată după prima deschidere sau reconstituire, trebuie să fie prevăzut un spațiu și o mențiune care să invite la înregistrarea datei primei deschideri sau a datei reconstituirii, de exemplu: “reconstituit la:.....”, “data de expirare:.....”.

A se vedea “Note for Guidance on Maximum Shelf Life for Sterile Products for Human Use after First Opening or Following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96/corr).]

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație, a se vedea Anexa IV la OMS nr. 400/2006, publicat pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ</b> |
|----------------------------------------------------------|

|                           |
|---------------------------|
| <b>6. ALTE INFORMAȚII</b> |
|---------------------------|

{Numele/sigla deținătorului autorizației de punere pe piață}

[În limita spațiului disponibil, se poate include orice altă informație pentru utilizarea și administrarea corectă a medicamentului, de exemplu condițiile de păstrare.]

## PROSPECTUL

[NOTĂ: următoarele informații trebuie să apară în prospect, conform Capitolului V Etichetare și prospect din Legea nr. 95/2006 – Titlul XVII “Medicamentul”, care transpune Titlul V al Directivei 2001/83/CE.

Prospectul trebuie să fie ușor de înțeles pentru pacient; vezi Hotărârea Consiliului Științific nr. 21/07.11.2008 și Hotărârea Consiliului Științific nr. 8/26.06.2009, publicate pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html).

Prospectul trebuie să fie redactat într-un limbaj pe înțelesul pacientului și trebuie să reflecte terminologia familiară pacientului.

Pe parcursul întregului text, simbolul “X” este utilizat pentru numele (inventat) medicamentului.

Oricând este adecvat, se vor utiliza titlurile punctelor și subpunctelor prevăzute în modelul european. În cazul în care solicitantul are nevoie să se abată de la aceste titluri/mențiuni pentru a se adapta la cerințele specifice medicamentului respectiv (de exemplu pentru medicamente administrate de către profesioniști din domeniul sănătății, termenul “luați/utilizați” se va înlocui cu “vi se administrează”), de la caz la caz, se vor lua în considerare titluri/subtitluri/mențiuni diferite de sau suplimentare celor din modelul european (de avut în vedere și la medicamentele contraceptive).

Solicitanții trebuie să justifice utilizarea unor titluri/subtitluri diferite celor din modelul European (de exemplu prin referire la rezultatele consultării opiniei utilizatorilor).

Pentru anumite medicamente nu toate punctele pot fi relevante, caz în care nu se vor include titlurile/subtitlurile corespunzătoare.

Scopul modelului european este asigurarea faptului că toate informațiile prevăzute de art. 769 din Legea 95/2006 – Titlul XVII “Medicamentul” sunt incluse în textul prospectului, în ordinea specificată în lege.

Modul de concepere și de organizare a informației sunt elemente cheie pentru realizarea ușurinței de înțelegere a prospectului final imprimat/tipărit. Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să transfere textele aprobate în machete și specimene color.

Modelele europene asigură consecvența prezentării informațiilor între medicamentele autorizate prin procedura națională, pe de o parte, și între acestea și cele autorizate prin procedurile europene, pe de altă parte.

Referitor la modul de concepere și de organizare al informației, precum și la mărimea, tipul și culoarea caracterelor în prospectul printat, vezi Hotărârea Consiliului Științific nr. 8/26.06.2009.

Recomandările în culoarea verde fac trimitere la punctele/informațiile Rezumatului caracteristicilor produsului care au corespondent la acel punct din prospect.

Conform art. 14 (4) din Hotărârea Consiliului Științific nr. 12/15.07.2007, publicată pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html), este responsabilitatea deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață de a furniza prospectul la cererea organizațiilor de pacienți într-un format adecvat și în versiunea curentă pentru nevăzători și persoanele cu deficit de vedere. Ca urmare, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață sunt încurajați să includă o mențiune la sfârșitul prospectului pentru a informa despre disponibilitatea unor asemenea formate.]



**Prospect: Informații pentru <pacient><utilizator>**  
[Titlu care se imprimă/tipărește]

**{Nume (inventat) concentrația forma farmaceutică}**

{Substanța(ele) activă(e)}

[Numele (inventat) al medicamentului (menționat ca “acest medicament” pe parcursul întregului prospect, ori de câte ori este posibil) urmat de concentrație și forma farmaceutică (astfel cum apar la punctul 1 din Rezumatul caracteristicilor produsului) se scriu utilizând caractere aldine. Acestea trebuie să fie urmate de substanța/ele activă/e (astfel cum apar la punctul 1 din informațiile care trebuie să apară pe ambalaj), care se scrie/scriu pe următoarea linie. În restul documentului, numele inventat se scrie cu litere mici, nu cu caractere aldine sau subliniat și nu trebuie utilizat excesiv pe parcursul textului.]

[Pentru medicamente disponibile numai cu prescripție medicală:]

**<Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe <să luați> <să utilizați> acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră. > [Această mențiune nu se include dacă medicamentul este numai de uz spitalicesc.]
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.>

[Pentru medicamente disponibile fără prescripție medicală:]

**<Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe <să luați> <să utilizați> acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

<Luați> <Utilizați> întotdeauna acest medicament conform indicațiilor din acest prospect sau indicațiilor <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Întrebați farmacistul dacă aveți nevoie de mai multe informații sau recomandări.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect.
- Dacă <după {număr de} zile> nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, trebuie să vă adresați unui medic.>

**Ce găsiți în acest prospect:**

[Până în prezent, consultările opiniei utilizatorilor efectuate au arătat că majoritatea pacienților apreciază existența unui cuprins în prospect. Pentru ca acesta să își atingă utilitatea trebuie să apară vizibil. De regulă, cuprinsul va reflecta principalele șase puncte ale prospectului, când prospectul este tipărit pe o singură foaie. Cu toate acestea, când se utilizează un format tip broșură sau în cazul în care prospectul tipărit pe o singură foaie conține mai multe subpuncte, cuprinsul poate fi mai detaliat (de exemplu se pot numerota paginile sau coloanele, acestea permițând cititorului să găsească mai repede informațiile căutate).]

1. Ce este X și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X
3. Cum să <luați> <utilizați> X
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează X
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**1. Ce este X și pentru ce se utilizează**

[Nume inventat, substanță/e activă/e și grupa farmacoterapeutică]

[În primul rând trebuie inclus numele inventat al medicamentului și substanța/ele activă/e ca la punctul 2 din Rezumatul caracteristicilor produsului, de exemplu “X conține substanța activă Y”.

Trebuie menționate grupa farmacoterapeutică și/sau tipul de acțiune, în acord cu informațiile de la punctul 5.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului (de exemplu statine (utilizate pentru scăderea colesterolului)).]

**[Indicații terapeutice]**

[Se menționează indicațiile terapeutice în conformitate cu punctul 4.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului. Se precizează pentru care grupă/e de vârstă este indicat medicamentul, specificând limitele de vârstă, de exemplu “X este utilizat pentru tratarea {se specifică indicația} la <adulți> <nou-născuți> <sugari> <copii> <adolescent> <cu vârsta cuprinsă între {x și y}> <ani> <luni>”].

**[Informații privind beneficiile utilizării medicamentului]**

[De la caz la caz, la acest punct se pot include informații referitoare la beneficiile tratamentului, atât timp cât sunt compatibile cu Rezumatul caracteristicilor produsului și sunt utile pentru pacient, cu excluderea oricărui element de natură publicitară. Aceste informații pot fi incluse sub un subtitlu separat, de exemplu denumit “Cum acționează X”. Informațiile trebuie descrise într-un mod clar și sintetic. De exemplu, informațiile se pot referi la:

- semne și simptome ale bolii țintă, în special pentru medicamente care nu se eliberează pe bază de prescripție medicală, dar și pentru medicamente care se administrează la nevoie (de exemplu, tratamentul migrenei);
- beneficiul/iile utilizării medicamentului poate/pot fi rezumat/e (de exemplu, “acest medicament reduce durerea asociată cu artrita”, “acest medicament a dovedit că reduce glucoza din sânge, ceea ce ajută la prevenirea complicațiilor diabetului”). Prezentarea beneficiilor tratamentului este deosebit de importantă pentru a încuraja complianța pacientului, de exemplu pentru tratamentul de lungă durată și pentru cel preventiv. Beneficiul poate fi descris ca prevenirea complicațiilor bolii (de exemplu pentru un antidiabetic), dacă acest lucru este dovedit. Informațiile trebuie să fie concordante cu Rezumatul caracteristicilor produsului, în special cu punctul 5.1;
- informațiile privind timpul după care medicamentul începe să acționeze, dacă sunt relevante pentru pacient (medicamente analgezice, antidepresive etc.).

<Dacă <după {număr de} zile nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău, trebuie să vă adresați unui medic.

**2. Ce trebuie să știți înainte să <luați> <utilizați> X**

[Acest punct trebuie să includă informații de care pacienții/utilizatorii trebuie să fie conștienți înainte de a începe utilizarea medicamentului, precum și în timpul utilizării sale. În cadrul consultărilor opiniei utilizatorilor, acest punct din prospect a fost cel mai dificil din cauza mărimii sale totale. Prin urmare, includerea unor subtitluri suplimentare (de exemplu pentru informații pentru anumite categorii de utilizatori) cu o ierarhie clară este decisivă pentru ajutarea pacienților să se orienteze în găsirea informațiilor.]

**[Contraindicații]****Nu <luați> <utilizați> X <:>**

[Toate contraindicațiile menționate la punctul 4.3 din Rezumatul caracteristicilor produsului trebuie incluse la acest punct în aceeași ordine în care sunt prezentate în Rezumat. Precauțiile și atenționările speciale trebuie prezentate la subpunctul următor. Este necesară atenție astfel încât să nu se omită detaliile complexe. Nu se acceptă menționarea numai a celor mai importante contraindicații. Părerea că pacientul nu poate înțelege o contraindicație nu este un motiv pentru omiterea ei.]

- <dacă sunteți alergic la {substanța(e) activă(e)} sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).>

**[Precauții adecvate pentru utilizare; atenționări speciale]****Atenționări și precauții**

Înainte să <luați> <utilizați> X, adresați-vă medicului dumneavoastră <sau> <farmacistului>

[La acest subpunct, trebuie furnizate toate atenționările și precauțiile pentru utilizare incluse la punctul 4.4 din Rezumatul caracteristicilor produsului (la fel ca în Rezumatul caracteristicilor produsului, ordinea prezentării informațiilor trebuie să fie determinată, de regulă, de importanța informațiilor de siguranță furnizate). Pentru fiecare atenționare sau precauție la utilizare trebuie precizată clar ce acțiune trebuie să întreprindă pacientul pentru reducerea la minimum a riscului potențial. Informații detaliate referitoare la atenționări și precauții legate de reacții adverse care pot să apară pe perioada utilizării de către pacient a medicamentului trebuie prezentate la punctul 4, cu referire încrucișată la punctul 2.]

[Atenționările legate de interacțiuni, fertilitate, sarcină și alăptare, capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje sau excipienți cu efect cunoscut trebuie prezentate la subpunctele următoare relevante, cu excepția cazului în care informațiile prezintă o importanță majoră pentru siguranță (contraindicații), caz în care ele trebuie evidențiate la subpunctul anterior, „Nu luați/utilizați X”].

[Se poate include un subpunct suplimentar pentru informații referitoare la teste de monitorizare suplimentare la care pacientul trebuie să se supună în timpul tratamentului.]

**Copii <și adolescenți>**

[În cazul în care medicamentul este indicat la copii, atenționările și precauțiile specifice acestei grupe de vârstă (și identificate astfel la punctul 4.4 din Rezumatul caracteristicilor produsului) trebuie incluse la acest subpunct. Când este relevant, părinților/persoanelor care îngrijesc copii trebuie, de asemenea, să li se aducă la cunoștință la acest subpunct eventualele atenționări specifice pentru copii/adolescenți incluse la subpunctul „Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor”.]

[În cazul în care medicamentul nu este indicat la unele dintre sau la toate grupele de vârstă ale copiilor și adolescenților, informațiile trebuie să le reflecte pe cele de la subpunctul *Copii și adolescenți* de la punctul 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului, de exemplu “Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta cuprinsă între x și y <ani> <luni>, din cauza <riscului de [...]> <faptului că nu are efect> <faptului că beneficiile posibile nu sunt mai mari decât riscurile>, <faptului că este improbabil să fie sigur>”.]

**<Sportivi>**

[Se menționează substanța/ele activă/e inclusă/e în Lista substanțelor interzise din Codul antidoping mondial în vigoare stabilită de Agenția Antidoping Mondială, <http://www.wada-ama.org/en/>.]

<Acest medicament conține <o substanță activă> <substanțe active> care <poate> <pot> determina pozitivarea testelor antidoping.>

**[Interacțiuni cu alte medicamente]****X împreună cu alte medicamente**

<Spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> dacă <luați> <utilizați>, <ați luat> <utilizat> recent sau s-ar putea să <luați> <utilizați> orice alte medicamente.>

[Se descriu efectele altor medicamente asupra medicamentului în cauză, precum și efectul medicamentului respectiv asupra altor medicamente, ca la punctul 4.5 din Rezumatul caracteristicilor produsului. Referirea la alte medicamente se face utilizând grupa farmacoterapeutică/tipul de acțiune, denumirea comună internațională (incluzând în primul rând termenii pe înțelesul pacientului iar denumirea comună internațională între paranteze, cu excepția cazului în care la interacțiune participă numai o substanță activă dintr-o clasă terapeutică, de exemplu „statină (medicament utilizat pentru scăderea colesterolului)”.]

[În unele cazuri, când poate fi util pentru pacient, se descriu pe scurt consecințele interacțiunilor. În acest sens, una dintre posibilități poate fi de a evidenția medicamentul care nu trebuie utilizat împreună cu un alt medicament, de exemplu: „Nu luați X împreună cu Y (un medicament utilizat pentru Z), deoarece aceasta poate duce la <pierderea efectului său> <reacții adverse>”, consecințele pentru care asocierea trebuie evitată și cele care impun anumite precauții în cazul utilizării asocierii (de exemplu ajustarea dozei; în asemenea cazuri, se face referire încrucișată/trimitere la punctul 3 din prospect). De exemplu, în cazul în care contraceptivele orale combinate pot deveni ineficace ca urmare a unei interacțiuni, pacientele trebuie, de asemenea, sfătuite să utilizeze forme suplimentare de contracepție (de exemplu contracepție de tip barieră).]

[Sunt prezentate interacțiunile cu medicamente din plante medicinale sau terapii alternative în cazul în care sunt menționate la punctul 4.5 din Rezumatul caracteristicilor produsului.]

**[Interacțiuni cu alimente și băuturi]****X împreună cu <alimente> <și> <, > <băuturi> <și> <alcool>**

[La acest subpunct se menționează interacțiuni nelegate de medicamente, în cazul în care acestea sunt incluse la punctul 4.5 din Rezumatul caracteristicilor produsului. De exemplu, pacienții nu trebuie să consume lapte în combinație cu tetraciline și nu se consumă alcool în timpul tratamentului cu benzodiazepine. Acest subpunct nu este destinat prezentării informațiilor referitoare la administrarea medicamentului înainte, în timpul sau după masă, aceste informații trebuind abordate numai la punctul 3 (de mai jos), dar se poate face o referire încrucișată/trimitere la punctul 3.]

**[Utilizarea de către femeile gravide sau care alăptează, informații privind fertilitatea]****Sarcina <și> <, > alăptarea <și fertilitatea>**

[În cazul în care informația diferă semnificativ, informațiile privind sarcina, alăptarea și fertilitatea pot fi prezentate la subpuncte separate.]

[Se include un rezumat al concluziilor informațiilor date la punctul 4.6 al Rezumatului caracteristicilor produsului, în plus față de următoarea mențiune opțională:]

<Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă <medicului> <sau> <farmacistului> pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.>

[Notă: în cazul în care medicamentul este contraindicat în sarcină și/sau alăptare, trebuie prezentate aceleași informații la ambele subpuncte („Nu luați/utilizați X” & „Sarcina, alăptarea și fertilitatea”) ale prospectului și trebuie incluse informații privind teratogenitatea, dacă sunt cunoscute.]

[Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje]

#### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

[În cazul în care la punctul 4.7 din Rezumatul caracteristicilor produsului apar atenționări referitoare la afectarea capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, acestea vor fi exprimate într-un limbaj pe înțelesul pacientului, la acest subpunct.

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață trebuie să aibă în vedere faptul că medicamentele utilizate de copii pot necesita recomandări specifice. De exemplu, referitor la siguranța rutieră, copiii care nu sunt destul de mari să conducă autovehicule, pot, totuși, să meargă pe bicicletă.

Trebuie să se includă o explicație a motivului pentru care pacientul nu trebuie să conducă vehicule și să nu folosească utilaje și, de asemenea, recomandarea de a discuta cu medicul dacă dorește să facă aceste activități.]

[Atenționări referitoare la excipienți]

#### **<X conține {numele excipientului(ților)}>**

[Se includ atenționările referitoare la excipienții cu efect cunoscut, conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 1202/02.10.2006, disponibil pe web-site-ul ANMDM: [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html) ]

Acest subpunct se omite dacă medicamentul nu conține niciun excipient cu efect cunoscut. În cazul în care informația se referă la un alt subpunct din prospect (de exemplu la conținutul în alcool), se include o referire încrucișată. De asemenea, sunt necesare referiri încrucișate la alte subpuncte (de exemplu „Sarcina și alăptarea”, „Copii și adolescenți”, „Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor”, cu privire la excipienții cu efect cunoscut.]

### **3. Cum să <luați> <utilizați> X**

[Doze (punctul 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului)]

[Pentru medicamente disponibile numai cu prescripție medicală:]

<Luați> <utilizați> <întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul <sau farmacistul>. Discutați cu <medicul dumneavoastră> <sau> <cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.>

<Doza recomandată este de ...>

[Pentru medicamente disponibile fără prescripție medicală:]

<Luați> <utilizați> <întotdeauna acest medicament exact așa cum este descris în acest prospect sau așa cum v-a spus medicul dumneavoastră <sau farmacistul>. Discutați cu <medicul> <sau> <cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.>

<Doza recomandată este de ...>

[Când sunt disponibile, se includ informații referitoare la doza unică maximă, doza zilnică și/sau totală. Se pot include subtitluri suplimentare în cazul în care dozele variază în funcție de indicația terapeutică sau pentru diferite grupe de pacienți (de exemplu vârstnici, cu insuficiență hepatică, insuficiență renală). Se include doza recomandată și se specifică, dacă este necesar, momentul/ele adecvat/e la care medicamentul poate sau trebuie să fie administrat.]

#### **<Utilizarea la copii <și adolescenți>>**

[În cazul în care medicamentul este indicat la diferite grupe de vârstă într-o doză diferită, se precizează clar modul de administrare, frecvența administrării sau durata tratamentului, instrucțiunile specifice de utilizare pentru fiecare grupă de vârstă.

În cazul în care există o concentrație/concentrații și/sau o formă farmaceutică/forme farmaceutice mai adecvate pentru administrare la unul sau la toate subgrupurile de vârstă la copii (de exemplu soluție orală pentru sugari), acestea trebuie menționate, de exemplu „Altă/e formă/e a/ale acestui medicament poate/pot fi mai adecvată/e pentru copii; întrebați-l pe medicul dumneavoastră sau pe farmacist.”]

[Calea/căile de administrare (punctul 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului)]

[Calea/căile de administrare se exprimă conform hotărârilor Consiliului Științific referitoare la aprobarea termenilor standard românești pentru forme farmaceutice, ambalaje primare, sisteme de închidere și de administrare, în concordanță cu Termenii standard europeni aprobați de Comisia Farmacopeei Europene, disponibile pe web-site-ul ANMDM: [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html). Dacă este necesar, suplimentar, termenii se pot explica pe înțelesul pacientului.

Mod de administrare: se includ recomandări pentru utilizarea adecvată a medicamentului, de exemplu “Nu înghițiți” “Nu mestecați”, “Agitați energic înainte de utilizare” (experiența referitoare la consultarea cu grupurile țintă de pacienți a arătat faptul că este utilă menționarea motivelor pentru includerea unei asemenea mențiuni, de exemplu “Nu rupeți sau sfărâmați comprimatul/ele. Dacă faceți aceasta, există un pericol de supradoză deoarece medicamentul se va absorbi prea rapid în organism”).

Când este cazul, trebuie să existe descrieri (dacă este util cu ilustrații) ale tehnicilor de deschidere ale ambalajelor cu sistem de închidere securizat pentru copii, precum și ale altor ambalaje care se deschid într-un mod neobișnuit.

Când este relevant, trebuie incluse întotdeauna recomandări pentru a se clarifica dacă medicamentul trebuie luat cu alimente, în timpul/înainte de masă sau să se menționeze clar dacă alimentele/mesele nu au influență etc.]

<Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului în cazul în care aveți dificultăți la înghițirea comprimatului întreg >

<Comprimatul poate fi divizat în doze egale.>

<Linia mediană nu este destinată ruperii comprimatului.>

[Durata tratamentului (punctul 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului)]

[Dacă este cazul, în special pentru medicamente disponibile fără prescripție medicală, trebuie incluse mențiuni explicite referitoare la:

- durata uzuală a tratamentului;
- durata maximă a terapiei;
- intervalele fără tratament;
- cazurile în care durata tratamentului trebuie limitată.]

[Pentru anumite medicamente poate fi necesar să se includă anumite informații suplimentare la acest punct, deși ele nu trebuie să fie incluse în toate cazurile]

**<Dacă <luați> <utilizați> mai mult X decât trebuie>**

[Se descrie cum se recunosc simptomele în cazul în care o persoană a luat o supradoză și cum trebuie procedat în acest caz, în concordanță cu punctul 4.9 din Rezumatul caracteristicilor produsului.]

**<Dacă uitați să <luați> <utilizați> X>**

[Se explică clar pacientului ce trebuie să facă în cazul în care nu a luat regulat medicamentul. De exemplu, dacă informația este disponibilă, se încearcă includerea informațiilor privind intervalului maxim în care se poate lua doza uitată, conform pct. 4.2 din Rezumatul caracteristicilor produsului.]

<Nu luați o doză dublă pentru a compensa <doza> <comprimatul> <...> uitată(uitat).>

**<Dacă încetați să <luați> <utilizați> X>**

[Se menționează efectele de întrerupere și cum trebuie acționat pentru reducerea la minimum a acestora, conform punctului/elor 4.2 și/sau 4.4.

După caz, se include o mențiune despre consecințele potențiale ale întreruperii tratamentului înainte de finalizarea sa și necesitatea unei discuții anterioare cu medicul, în cazul medicamentelor eliberate pe bază de prescripție medicală, sau cu farmacistul, în cazul medicamentelor eliberate fără prescripție medicală.]

[Acest punct se încheie cu următoarea mențiune:]

<Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.>

#### 4. Reacții adverse posibile

[Descrierea reacțiilor adverse]

[Acest punct se va începe cu următoarea mențiune:]

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

[Acest punct trebuie împărțit, în general, în două părți având în vedere faptul că trebuie să existe o descriere cât mai pe înțelesul pacientului a semnelor și simptomelor clinice manifeste pentru a permite pacientului să recunoască toate reacțiile adverse care pot să apară, așa cum sunt menționate la punctul 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului:

- 1) rezumatul profilului de siguranță conform punctului 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului: cele mai grave reacții adverse, care trebuie evidențiate primele, însoțite de instrucțiuni clare pentru pacienți referitoare la acțiunile pe care trebuie să le ia (de exemplu să întrerupă utilizarea medicamentului și/sau să solicite

urgent asistență medicală; utilizarea cuvintelor „de îndată” și „imediat” poate fi utilă în acest context), împreună cu cel mai frecvent apărute reacții adverse.

2) o listă a tuturor celorlalte reacții adverse (fără repetarea celor mai grave și mai frecvente, incluse mai sus).

În fiecare dintre cele două părți, reacțiile adverse trebuie aranjate după frecvență. Se recomandă următoarea convenție pentru exprimarea frecvenței:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 persoane

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10000 persoane

Cu frecvență necunoscută: frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

Această convenție pentru exprimarea frecvenței nu trebuie să apară înaintea listei de reacții adverse, deoarece ocupă spațiu, iar în consultările cu grupurile țintă s-a dovedit derutantă pentru pacienți.

În orice caz, când se exprimă probabilitatea de apariție a unei reacții adverse este important să se includă, pe cât posibil, termeni verbali și date numerice. Trebuie avut în vedere faptul că testarea opiniei utilizatorilor a arătat că utilizarea exprimărilor de tipul „afectează mai mult de 1 din 100 dar mai puțin de 1 din 10” nu este bine înțeleasă și nu trebuie utilizată. De asemenea, nu se utilizează clasificarea reacțiilor adverse pe clase de organe, aparate și sisteme. Cu toate acestea, ca titluri se pot folosi termenii pe înțelesul pacienților pentru părți ale corpului, în cazul în care frecvența nu este cunoscută (de exemplu pentru medicamentele mai vechi), pentru a separa o listă lungă, de exemplu piele, stomac, intestin etc.]

#### **<Reacții adverse suplimentare la copii <și adolescenți>>**

[Dacă este cazul (și în conformitate cu informațiile menționate la punctul 4.8 din Rezumatul caracteristicilor produsului), la acest subpunct se evidențiază orice diferențe relevante clinic în ceea ce privește reacțiile adverse la orice subgrup de vârstă relevant la copii comparativ cu altă subgrupă sau cu populația adultă.]

[Punctul se încheie cu următoarea mențiune:]

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> <sau asistentei medicale>. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect.

## **5. Cum se păstrează X**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

#### **[Data de expirare]**

[În cazul în care se folosește abrevierea standard pentru data de expirare, aceasta trebuie menționată la acest paragraf.]

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe <etichetă> <cutie> <flacon> <...> <după {abreviere folosită pentru exprimarea datei de expirare}> <Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.>

#### **[Condiții de păstrare]**

[Informațiile trebuie să fie în concordanță cu cele de la subpunctul 6.4 din Rezumatul caracteristicilor produsului; pentru mențiunile standard referitoare la condițiile de păstrare, vezi Anexa nr. III la Ordinul Ministrului Sănătății nr. 1446/2010, disponibil pe web-site-ul ANMDM, [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_ordine.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_ordine.html)]

#### **[Când este cazul, se va specifica perioada de valabilitate după reconstituire, diluare sau după prima deschidere a ambalajului primar]**

Informațiile trebuie să fie în concordanță cu cele de la subpunctul 6.3 din Rezumatul caracteristicilor produsului; a se vedea “Note for Guidance on Maximum Shelf Life for Sterile Products for Human Use after First Opening or Following Reconstitution (CPMP/QWP/159/96/corr).

#### **[Când este cazul, se includ mențiuni referitoare la anumite semne de deteriorare]**

<Nu utilizați acest medicament dacă observați {descrierea semnelor vizibile de deteriorare}>.

<Nu aruncați niciun medicament pe calea apei <sau a reziduurilor> menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.>



## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

[Declaraarea completă a substanței/lor active și a excipientului/excipientilor]

### Ce conține X

[Substanța/ele activă/e se declară calitativ și cantitativ, iar celelalte componente (excipienți) se declară numai calitativ. Denumirile substanței/lor active și ale celorlalte componente trebuie să fie în concordanță cu cele de la punctul 2 și subpunctul 6.1 din Rezumatul caracteristicilor produsului și să fie în limba română.]

- Substanța(ele) activă(e) este(sunt) ...[de exemplu „Fiecare <comprimat> <capsulă> conține {substanța activă} x <grame> <miligramă>„]
- Celălalt(celelalte) component(e) <(excipient(ți))> este(sunt) ...[Când este cazul, se include o referire încrucișată la punctul 2 „X conține {denumirea excipientilor} .]

[Forma farmaceutică, natura și conținutul ambalajului în unități de masă, volum sau de doză]

### Cum arată X și conținutul ambalajului

[Forma farmaceutică trebuie declarată conform hotărârilor Consiliului Științific referitoare la aprobarea termenilor standard românești pentru forme farmaceutice, ambalaje primare, sisteme de închidere și de administrare, în concordanță cu Termenii standard europeni aprobați de Comisia Farmacopeei Europene, disponibile pe web-site-ul ANMDM: [http://www.anm.ro/anmdm/med\\_legislatie\\_hcs.html](http://www.anm.ro/anmdm/med_legislatie_hcs.html)

Se recomandă includerea descrierii fizice, de exemplu formă, culoare, inscripționare etc., în concordanță cu descrierea prezentată la punctul 3 din Rezumatul caracteristicilor produsului.]

[Toate mărimile de ambalaj pentru forma farmaceutică și concentrația respective trebuie detaliate la acest subpunct, în concordanță cu informațiile prezentate la subpunctul 6.5 din Rezumatul caracteristicilor produsului, incluzând referirea la orice componentă auxiliară inclusă în ambalaj, cum ar fi ace, tampoane etc.

Dacă este cazul, se menționează faptul că este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate. Se poate face o referire încrucișată la alte forme farmaceutice și concentrații.]

[Numele și adresa deținătorului autorizației de punere pe piață și a fabricantului responsabil cu eliberarea seriei, dacă este diferit]

### Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

{Nume și adresă}

<{telefon}>

<{fax}>

<{e-mail}>

[Numele și adresa deținătorului autorizației de punere pe piață se declară în concordanță cu informațiile prezentate la punctul 7 din Rezumatul caracteristicilor produsului, în modul următor: „Deținătorul autorizației de punere pe piață: ABC .... etc”. Se menționează adresa completă a deținătorului autorizației de punere pe piață, incluzând orașul, codul poștal (dacă este disponibil) și numele Statului Membru în limba română. Se pot include numere de telefon, fax, adrese de e-mail. Nu este permisă includerea web-site-urilor firmelor deținătoare ale autorizației de punere pe piață, link-uri prin e-mail către web-site-urilor firmelor deținătoare ale autorizației de punere pe piață.]

[Se declară numele și adresa fabricantului responsabil cu eliberarea seriei, în modul următor: „Fabricantul: ABC .... etc”. Se menționează adresa completă a fabricantului responsabil cu eliberarea seriei, incluzând orașul, codul poștal (dacă este disponibil) și numele Statului Membru în limba română. Nu este permisă includerea numerelor de telefon, fax, adreselor de e-mail, web-site-urilor.]

[În cazul în care deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul sunt unul și același, se poate utiliza titlul general “Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul”.]

[Dacă există mai mult de un fabricant responsabil cu eliberarea seriei, trebuie menționați toți (cu sau fără evidențiere pe fond gri, în funcție de opțiunea aleasă pentru prospectul tipărit).

Prospectul imprimat/tipărit trebuie să identifice clar fabricantul responsabil cu eliberarea seriei respective sau să îl menționeze numai pe fabricantul responsabil cu eliberarea acelei serii.]

[Când este cazul, se poate declara reprezentanța locală, fără a fi o cerință obligatorie. Există cazuri în care reprezentanța locală poate fi aceeași entitate cu deținătorul autorizației de punere pe piață. În acest caz nu se declară nimic.]

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**România**

{Nume}

&lt;{Adresă}

{Oraș} {Cod poștal} – RO&gt;

Tel: + {Număr de telefon}

&lt;{e-mail}&gt;

**Acest prospect a fost revizuit în <{luna AAAA}>.**

[Data eliberării autorizației de punere pe piață/aprobării ultimei variații care implică modificări ale prospectului sau a unui transfer al deținătorului autorizației de punere pe piață.]

<Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”.

Aceasta înseamnă că <din rațiuni științifice> <din motive etice> nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.>

**<Alte surse de informații>**

[Acest subpunct trebuie să includă referiri la alte surse de informații care sunt utile pentru pacient. Aceste surse de informare trebuie să fie compatibile cu Rezumatul caracteristicilor produsului și să nu fie de natură promoțională:

- detalii referitoare la modul în care pacienții pot accesa informațiile într-un format alternativ, cum ar fi Braille, audio, CD-ROM, pentru nevăzători sau într-un format de tipar adecvat (de ex. dimensiunea fontului: fonturi Sans serif, 16-20 de puncte; contrast: litere negre pe hârtie albă; spațierea cuvintelor, alinierea textului, spațierea rândurilor, aspect, calitatea hârtiei) pentru persoanele cu deficit de vedere (vezi Hotărârea Consiliului Științific nr. 12/2007. Aceste detalii trebuie să aibă o dimensiune mai mare a fontului, astfel încât persoanele cu deficit de vedere să fie conștiente de disponibilitatea informațiilor.]

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale: <http://www.anm.ro/>

<-----

[Pentru medicamente parenterale, alte medicamente care se utilizează în special în spital sau în cazul excepțional al preparării extemporanee (când un medicament este indicat la copii și nu a fost dezvoltată o formulare adecvată pentru copii (pe baza unor motive științifice justificate)), la acest punct pot fi incluse informațiile practice relevante pentru profesioniștii din domeniul sănătății, cum sunt prepararea și/sau manipularea, incompatibilități, doze, supradozaj sau măsuri de monitorizare și investigații de laborator, când este cazul, și trebuie inclusă o referire încrucișată la punctul 3. În acest caz, punctul se va începe cu următoarea mențiune:

<Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății>

[În cazul în care trebuie incluse în prospect alte informații științifice suplimentare pentru profesioniștii din domeniul sănătății, aceasta se poate realiza:

- fie prin furnizarea unui RCP complet ca document separat în cutie;

- fie prin adăugarea întregului RCP ca document ce poate fi detașat la sfârșitul prospectului tipărit, astfel încât informația pentru pacienți (cu alte cuvinte, prospectul) și informația pentru profesioniștii din domeniul sănătății (cu alte cuvinte, RCP-ul) să poată fi diferențiată cu ușurință.

Intenția de a include un RCP complet și modalitatea prin care se va realiza aceasta trebuie justificate de către solicitant și indicată la sfârșitul Anexei 1 “Prospectul”, fără a repeta efectiv ultimul RCP aprobat.

Solicitanții trebuie să decidă dacă este adecvată includerea informațiilor științifice în cutie, având în vedere tipul medicamentului.]



## **HOTĂRÂREA**

**nr. 23/13.12.2011**

**de aprobare a Ghidului pentru validarea metodei bioanalitice**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2011, 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 Ghidul pentru validarea metodei bioanalitice, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

**Art. 2.** – Prezenta hotărâre intră în vigoare la data de 1.02.2012.

**PREȘEDINTELE**

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

ANEXA  
(HCS nr. 23/13.12.2011.)

## **GHIDUL PRIVIND VALIDAREA METODEI BIOANALITICE**

### **CUPRINS**

#### **CAPITOLUL I: INTRODUCERE PRINCIPII DE BAZĂ**

#### **CAPITOLUL II: DOMENIU DE APLICARE**

#### **CAPITOLUL III: BAZĂ LEGALĂ**

#### **CAPITOLUL IV: VALIDAREA METODEI**

##### **IV.1. VALIDAREA COMPLETĂ A UNEI METODE ANALITICE**

- IV.1.1. Selectivitatea
- IV.1.2. Efectul rezidual
- IV.1.3. Limita inferioară de cuantificare
- IV.1.4. Curba de calibrare
- IV.1.5. Acuratețea
- IV.1.6. Precizia
- IV.1.7. Integritatea diluției
- IV.1.8. Efectul de matrice
- IV.1.9. Stabilitatea

##### **IV.2. VALIDAREA PARȚIALĂ**

##### **IV.3. VALIDAREA ÎNCRUCIȘATĂ**

#### **CAPITOLUL V: ANALIZA PROBELOR DE STUDIU**

##### **V.1. PROCESUL ANALITIC**

##### **V.2. CRITERII DE ACCEPTABILITATE ALE UNEI SERII DE DETERMINĂRI ANALITICE**

##### **V.3. INTERVAL DE CALIBRARE**

##### **V.4. REANALIZA PROBELOR DE STUDIU**

##### **V.5. INTEGRAREA**

#### **CAPITOLUL VI: REANALIZA PROBELOR INDUSE**

#### **CAPITOLUL VII: DETERMINAREA LEGĂRII LIGANDULUI**

##### **VII.1. VALIDAREA METODEI**

- VII.1.1. Validare completă

##### **VII.2. VALIDARE PARȚIALĂ ȘI VALIDAREA ÎNCRUCIȘATĂ**

##### **VII.3. ANALIZA PROBELOR DE STUDIU**

- VII.3.1. Seria de determinări analitice
- VII.3.2. Criterii de acceptabilitate pentru analiza probelor de studiu
- VII.3.3. Reanaliza probelor induse

#### **CAPITOLUL VIII; RAPORTE**

##### **VIII.1. RAPORTUL DE VALIDARE**

##### **VIII.2. RAPORTUL ANALITIC**

#### **DEFINIȚII**

## **CAPITOLUL I INTRODUCERE (PRINCIPII DE BAZĂ)**

Art. 1. – (1) Prezentul ghid reprezintă traducerea Ghidului privind validarea metodei bioanalitice (EMA/CHMP/EWP/192217/2009), adoptat de Comitetul de medicamente de uz uman (CHMP) al Agenției Europene a Medicamentului la 21.07.2011, intrând în vigoare la data de 1 februarie 2012. Ghidul definește elementele-cheie necesare validării metodelor bioanalitice și se concentrează asupra validării metodelor bioanalitice pentru obținerea de date cantitative referitoare la concentrație, utilizate pentru determinarea parametrilor farmacocinetici și toxicocinetici.

(2) Ghidul cuprinde recomandări și criterii privind aplicarea acestor metode validate în analiza de rutină a probelor de studiu în cadrul studiilor nonclinice și clinice.

Art. 2. – (1) Măsurarea concentrațiilor medicamentelor/substanțelor active din matricile biologice (precum ser, plasmă, sânge, urină și salivă) constituie un aspect important al dezvoltării medicamentelor. Astfel de date pot fi necesare pentru susținerea cererilor de autorizare pentru substanțe active noi și medicamente generice, precum și a cererilor de variații la termenii autorizațiilor de punere pe piață (APP) ale medicamentelor deja autorizate. Rezultatele studiilor de farmacocinetică nonclinice și clinice, inclusiv cele ale studiilor de bioechivalență, sunt utilizate în luarea de decizii majore pentru susținerea eficacității și siguranței unei substanțe active sau medicament. Prin urmare, este esențial ca metodele bioanalitice utilizate să fie bine caracterizate, complet validate și documentate la un standard satisfăcător pentru a obține rezultate de încredere.

(2) În situații speciale, se pot utiliza criterii de acceptare mai largi decât cele definite în acest ghid. Acest lucru, trebuie să fie prospectiv definit, pe baza intenției de utilizare a metodei.

## **CAPITOLUL II DOMENIU DE APLICARE**

Art. 3. – (1) Prezentul ghid furnizează recomandări privitoare la validarea metodelor bioanalitice aplicate pentru măsurarea concentrațiilor medicamentelor în matricile biologice obținute în studiile de farmacocinetică nonclinice și în toate fazele studiilor clinice. Deoarece metodele de măsurare a legării ligandului diferă substanțial de metodele analitice cromatografice, se furnizează recomandări de validare separate pentru metodele de măsurare a legării ligandului.

(2) Suplimentar, sunt prezentate aspecte specifice pentru analiza probelor de studiu.

(3) În plus, acest ghid descrie situațiile în care, pe lângă validarea completă a unei metode analitice, trebuie efectuată validare parțială sau validare încrucișată.

(4) Metodele folosite pentru determinarea cantitativă a concentrațiilor biomarker-ilor utilizați în evaluarea parametrilor principali farmacodinamici nu

intră în domeniul de aplicare a acestui ghid.

### **CAPITOLUL III BAZA LEGALĂ**

Art. 4. – (1) Prezentul ghid trebuie interpretat în coroborare cu Introducerea și Principiile generale (4) și Partea I și II din Anexa I a Directivei 2001/83/CE, modificată. Acesta se aplică cererilor de autorizare de punere pe piață pentru medicamente de uz uman depuse în conformitate cu prevederile Directivei 2001/83/CE modificate (transpusă în legislația națională prin Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII Medicamentul, cu modificările și completările ulterioare) și ale Regulamentului (CE) nr. 726/2004, în care analiza concentrațiilor medicamentelor în matricile biologice face parte din cerere.

(2) Validarea metodelor bioanalitice și analiza probelor de studiu pentru studiile clinice trebuie să fie efectuate în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic (BPSC). Documentul EMA/INS/GCP/532137/2010 - “Reflection Paper for Laboratories That Perform Analysis or Evaluation of Clinical Trial Samples” conține recomandări suplimentare utile în dezvoltarea și menținerea de către laboratoarele clinice a unor sisteme de calitate conforme prevederilor directivelor relevante ale Uniunii Europene, reglementărilor și ghidurilor naționale.

(3) Studiile nonclinice (farmacotoxicologice) depuse într-o cerere de autorizare de punere pe piață vor fi efectuate în conformitate cu prevederile referitoare la buna practică de laborator (BPL) ale Directivei 2004/10/CE privind armonizarea legilor, regulamentelor și a actelor administrative referitoare la aplicarea principiilor de BPL și la verificarea aplicării acestora la analizele efectuate asupra substanțelor chimice, precum și cu prevederile Directivei 2004/9/CE privind inspecția și verificarea BPL. În mod normal, validarea metodelor bioanalitice utilizate în studiile nonclinice realizate în conformitate cu prevederile referitoare la BPL trebuie să respecte principiile de bună practică de laborator. Aspectele de validare a metodei neconform cu BPL trebuie identificate în mod clar, cu indicarea impactului posibil al acestora asupra statutului de validare a metodei. Metodele utilizate în studiile nonclinice care nu necesită să fie efectuate conform BPL trebuie să fie adaptate scopului, dar nu și neapărat dezvoltate într-o unitate BPL.

### **CAPITOLUL IV VALIDAREA METODEI**

#### **IV.1. VALIDAREA COMPLETĂ A UNEI METODE ANALITICE**

Art. 5. – (1) Pentru orice metodă analitică, indiferent dacă este nouă sau se bazează pe date din literatură, trebuie efectuată o validare completă a metodei.

(2) Principalul obiectiv al validării metodei este demonstrarea gradului de încredere a unei anumite metode de determinare a concentrației unui analit într-o

matrice biologică specifică precum ser, plasmă, sânge, urină și salivă. Mai mult decât atât, în situația utilizării unui anticoagulant, validarea trebuie realizată cu folosirea aceluiași anticoagulant ca și în cazul probelor de studiu. În general, pentru fiecare specie și matrice în cauză, trebuie să fie realizată o validare completă.

(3) În unele cazuri, obținerea unei matrice identice cu matricea probelor de studiu, în scop de validare, poate fi dificilă. Poate fi utilizată o matrice alternativă corespunzătoare, ca de exemplu lichid cefalorahidian obținut artificial, dacă se justifică.

(4) Principalele caracteristici ale unei metode bioanalitice, esențiale pentru asigurarea acceptabilității performanței și veridicității rezultatelor analitice sunt următoarele: selectivitatea, limita inferioară de cuantificare, funcția de răspuns și domeniul de calibrare (performanța curbei de calibrare), acuratețea, precizia, efectele matricei, stabilitatea analitului/analizilor în matricea biologică și stabilitatea analitului/analizilor și a standardului intern în soluțiile stoc și în soluțiile de lucru și în extracte, pe întreaga perioadă de depozitare și în toate condițiile de prelucrare.

(5) De obicei, trebuie determinat un singur analit sau medicament, dar există și situații în care poate fi adecvată determinarea mai multor analiți. Aceasta poate presupune implicarea a două medicamente diferite, dar poate, de asemenea, să implice un medicament părinte cu metaboliții acestuia sau enantiomerii sau izomerii unui medicament. În astfel de cazuri, principiile de validare și analiză sunt valabile pentru toți analiții urmăriți.

#### Art. 6. – Standarde de referință

(1) În cursul validării metodei și analizei probelor de studiu, se marchează o matrice biologică martor cu analitul/analizii de urmărit, utilizându-se soluții ale standardului (standardelor) de referință pentru prepararea standardelor de calibrare, a probelor de control al calității și a probelor de stabilitate. În plus, un standard intern (SI) corespunzător poate fi adăugat în cursul prelucrării probelor în cadrul metodei cromatografice.

(2) Este important să se asigure calitatea standardului de referință și a SI, deoarece calitatea (puritatea) poate influența rezultatul analizei și prin urmare rezultatul datelor din studiu. Prin urmare, standardele de referință utilizate în timpul validării și analizei probelor din studiu trebuie să fie obținute dintr-o sursă autentică și trasabilă. Standardele de referință corespunzătoare includ standarde certificate precum standardele compendiale (EPCRS, USP, OMS), standarde disponibile pe piață sau standarde suficient caracterizate preparate in-house sau de către o unitate necomercială externă. Un certificat de analiză este necesar pentru confirmarea purității și pentru a furniza informații referitoare la condițiile de depozitare, data de expirare și numărul seriei standardului de referință.

(3) Nu este necesară utilizarea de standarde certificate, în ceea ce privește SI, atât timp cât se demonstrează caracterul corespunzător pentru utilizare, de ex. absența interferării analitice cu substanța însăși, sau cu oricare dintre impuritățile

acesteia.

(4) Când se utilizează detecția prin spectrometria de masă (SM) în metoda bioanalitică, ori de câte ori este posibil, se recomandă folosirea unui SI stabil marcat izotopic. Este esențial ca standardul marcat să fie de cea mai înaltă puritate izotopică și să nu aibă loc nicio reacție de schimb de izotopi. Trebuie verificată prezența oricărui analit nemarcat; în cazul detecției unor cantități relative de analit nemarcat, trebuie evaluată posibila influență a acestora în cursul validării metodei.

#### IV.1.1. Selectivitatea

Art. 7. – (1) Metoda analitică trebuie să fie capabilă să diferențieze analitul/analizii urmărit/i și SI de componentele endogene ale matricei sau alți componenți din probă. Selectivitatea trebuie să fie demonstrată utilizând cel puțin 6 surse individuale diferite ale matricei martor corespunzătoare, care sunt individual analizate și evaluate pentru interferență. Utilizarea unui număr mai mic de surse este acceptabilă în cazul matricilor rare.

De obicei, se acceptă absența componentelor de interferență în situația în care răspunsul este de sub 20% din limita inferioară de cuantificare pentru analit și sub 5% pentru standardul intern.

(2) De asemenea poate fi necesară investigarea mărimii oricărei interferențe determinate de metaboliții medicamentului/medicamentelor, a interferenței determinate de produșii de degradare formați în cursul preparării probei și a interferenței rezultate ca urmare a unor posibile medicamente administrate concomitent. Medicațiile administrate de obicei, concomitent, la o populație de subiecți studiați și care prezintă potențial de interferență trebuie luate în considerație în etapa de validare a metodei sau într-un studiu specific sau pe baza unui anumit compus.

(3) Posibilitatea reconversiei unui metabolit în analitul părinte în cursul etapelor succesive ale analizei (incluzând procedurile de extracție sau în sursa SM) trebuie, de asemenea, evaluată când este relevantă (cum ar fi metaboliții potențial instabili, ca de ex: metaboliții acizi esterificați, N-oxizii instabili sau metaboliții glucurono-conjugați, structurile pe bază de inel lactonic. Mărirea reconversiei trebuie să fie stabilită și impactul asupra rezultatelor studiului trebuie să fie discutat. Este cunoscut faptul că această evaluare nu poate să fie posibilă în etapele inițiale ale dezvoltării medicamentului pentru o substanță activă nouă, atunci când metabolizarea nu este încă evaluată. Totuși, este de așteptat ca acest aspect să fie luat în considerare și să se efectueze o validare parțială, dacă este relevantă prin dobândirea de cunoștințe suplimentare cu privire la metabolizarea substanței active, în cursul dezvoltării medicamentului.

(4) Este recunoscut faptul că, în unele cazuri, obținerea metaboliților de interes este foarte dificilă. Alternativ, reconversia unui metabolit poate fi verificată aplicând reanaliza probei efectuate. Totuși în acest caz, posibila reconversie în cursul prelucrării probei nu poate fi exclusă.

#### IV.1.2. Efectul rezidual

Art. 8. – (1) În cursul dezvoltării metodei, efectul rezidual trebuie să fie luat în considerare și redus la minimum. În cursul validării, efectul rezidual trebuie să fie evaluat prin injectarea probelor martor după o probă cu concentrație mare sau standardul de calibrare la limita superioară de cuantificare. Efectul rezidual din proba martor după standardul cu concentrație mare trebuie să nu depășească 20% din limita inferioară de cuantificare (LIDC; vezi mai jos) și 5% pentru standardul intern.

(2) În cazul în care efectul rezidual este inevitabil, probele de studiu nu trebuie randomizate. Trebuie luate în considerare măsuri specifice, testate în timpul validării și apoi aplicate în cursul analizei probelor de studiu, astfel încât acuratețea și precizia să nu fie afectate. Acestea ar putea include injectarea de probe martor după probe cu o concentrație anticipată mare, înaintea analizei următoarei probe de studiu.

#### IV.1.3. Limita inferioară de cuantificare

Art. 9. – (1) Limita inferioară de cuantificare (LIDC) constituie valoarea cea mai scăzută a concentrației analitului într-o probă și care poate fi cuantificată corespunzător cu o acuratețe și precizie acceptabile. LIDC este considerată ca fiind cel mai scăzut standard de calibrare (vezi Acuratețe și Precizie). În plus, semnalul analitului din proba LIDC trebuie să fie cel puțin de 5 ori semnalul unei probe martor. LIDC trebuie adaptată la concentrațiile anticipate și la scopul studiului. Ca un exemplu, în cazul studiilor de bioechivalență, LIDC nu trebuie să depășească 5% din valoarea  $C_{max}$ , în timp ce pentru studiile exploratorii de farmacocinetică nu este necesară o astfel de LIDC scăzută.

#### IV.1.4. Curba de calibrare

Art. 10. – (1) Răspunsul instrumentului cu privire la concentrația analitului trebuie să fie cunoscut, și trebuie să fie evaluat în cadrul unui interval de concentrație specificat. Standardele de calibrare trebuie preparate în aceeași matrice ca și matricea probelor de studiu dorite prin marcarea matricii martor cu concentrații cunoscute ale analitului. Trebuie să existe o curbă de calibrare pentru fiecare analit studiat în cadrul validării metodei și pentru fiecare proces analitic.

(2) În mod ideal, înainte de efectuarea validării metodei analitice, trebuie să fie știut ce interval de concentrație se anticipează. Acest interval trebuie să fie inclus în domeniul curbei de calibrare, definit prin LIDC, ca fiind standardul de calibrare cel mai scăzut și prin Limita superioară de cuantificare (LSDC), fiind standardul de calibrare cel mai mare. Trebuie stabilit intervalul pentru a permite descrierea adecvată a farmacocineticii analitului de interes.

(3) Pe lângă proba martor (proba de matrice prelucrată fără analit și fără SI) și o probă „zero” (matrice prelucrată cu SI), trebuie folosite cel puțin șase nivele de concentrație de calibrare. Fiecare standard de calibrare poate fi analizat în probe replicate.

(4) Trebuie aplicată o relație care să poată descrie simplu și într-un mod corespunzător răspunsul instrumentului cu privire la concentrația analitului. Probele martor și „zero” nu trebuie să fie luate în considerare pentru calcularea parametrilor curbei de calibrare.

(5) Parametrii curbei de calibrare trebuie să fie reportați (panta și punctul de intersecție în cazul unei relații liniare). În plus, concentrațiile recalculate ale standardelor de calibrare trebuie să fie prezentate împreună cu valorile medii calculate ale acurateței (vezi definiția acurateței de mai jos). Toate curbele disponibile (sau acceptabile) obținute în cursul validării, cu un minimum de 3 trebuie raportate.

(6) Concentrațiile recalculate ale standardelor de calibrare trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 15\%$  din valoarea nominală, excepție făcând LIDC, pentru care acestea trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 20\%$ . Acest criteriu trebuie îndeplinit de cel puțin 75% din standardele de calibrare, cu un minimum de șase nivele standard de calibrare. În cazul utilizării de replicare, criteriile (în cadrul a  $\pm 15\%$  sau  $\pm 20\%$  pentru LIDC) trebuie de asemenea să fie îndeplinite pentru cel puțin 50% din standardele de calibrare testate pe nivelul de concentrație. În cazul în care un standard de calibrare nu respectă aceste criterii, proba respectivă de standard de calibrare trebuie eliminată, iar curba de calibrare trebuie reevaluată fără acest standard de calibrare, incluzând analiza de regresie. În cazul eliminării tuturor replicatelor standardului de calibrare LIDC sau LSDC, seria trebuie eliminată din procesul de validare, posibila cauza a eșecului trebuie determinată și metoda revizuită (dacă este necesar). În cazul în care seria următoare de validare eșuează, atunci metoda trebuie să fie revizuită înainte de reînceperea validării. Deși curba de calibrare ar trebui să fie preferabil determinată utilizând probe proaspăt injectate, se permite utilizarea de probe de calibrare anterior preparate și stocate, dacă acest lucru este susținut de date de stabilitate corespunzătoare.

#### IV.1.5. Acuratețea

Art. 11. – (1) Acuratețea unei metode analitice descrie apropierea valorii determinate obținută prin metoda respectivă de concentrația nominală a analitului (exprimată în procente). Acuratețea trebuie evaluată pe probe injectate cu cantități cunoscute de analit, probele de control al calității (Probe CC). Probele CC trebuie să fie marcate independent de standardele de calibrare, utilizând soluții stoc preparate separat, în afară de cazul în care concentrația/concentrațiile nominale ale soluțiilor stoc au fost stabilite.

(2) Probele CC se analizează prin comparație cu curba de calibrare, iar concentrațiile obținute sunt comparate cu valoarea nominală. Acuratețea trebuie să fie raportată ca procent din valoarea nominală. Acuratețea trebuie să fie evaluată pentru valorile probelor CC obținute în cadrul unui singure determinări/proces (acuratețea în cadrul unei determinări) și între diferite determinări/procese analitice (acuratețea între determinări).



(3) Pentru a permite evaluarea oricărei tendințe ce poate apare în timp în cadrul unei determinări analitice, se recomandă demonstrarea acurateței și preciziei probelor CC în cadrul a cel puțin unei determinări analitice de mărime echivalentă cu mărimea prospectivă a unei determinări analitice pentru probele din studiu.

**Art. 12. – Acuratețea în cadrul unei determinări analitice**

Acuratețea în cadrul unei determinări analitice trebuie să fie stabilită prin analizarea într-un singur proces a minimum 5 probe per nivel la cel puțin 4 nivele de concentrație din domeniul curbei de calibrare: LIDC, în intervalul de trei ori valoarea LIDC (valoarea LIDC $\times$ 3) (CC inferior), aproximativ 50% din domeniul curbei de calibrare (CC mediu), și cel puțin 75% din limita superioară a curbei de calibrare (CC superior). Concentrația medie trebuie să fie  $\pm 15\%$  din valorile nominale ale probelor CC cu excepție pentru LIDC, care trebuie să fie  $\pm 20\%$  din valoarea nominală.

**Art. 13. – Acuratețea între determinări**

(1) Pentru validarea acurateței între determinări, trebuie să fie evaluate LIDC, probele CC inferioare, medii și superioare din cel puțin trei determinări analitice efectuate în cel puțin două zile diferite.

(2) Concentrația medie trebuie să fie  $\pm 15\%$  din valorile nominale pentru probele CC, excepție făcând LIDC, care trebuie să fie  $\pm 20\%$  din valoarea nominală. Datele raportate referitoare la validarea metodei și determinarea acurateței și preciziei trebuie să includă toate rezultatele obținute, cu excepția cazurilor în care erorile sunt evidente și justificate.

#### IV.1.6. Precizia

**Art. 14 - Precizia metodei analitice** descrie gradul de apropiere a determinărilor individuale repetate ale analitului. Precizia se exprimă prin coeficientul de variație (CV). Precizia trebuie să fie demonstrată pentru LIDC, probele CC inferioare, medii și superioare, în cadrul unei determinări analitice și între diferite determinări, adică utilizând aceleași determinări și date ca pentru demonstrarea acurateței.

**Art. 15. - Precizia în cadrul unei determinări analitice.**

Pentru validarea preciziei în cadrul unei determinări analitice, trebuie să fie un minimum de cinci probe pentru fiecare nivel de concentrație la LIDC, probele CC inferioare, medii și superioare, într-o singură determinare. Valoarea CV în cadrul determinării trebuie să nu depășească 15% pentru probele CC cu excepție pentru valoarea LIDC, care nu trebuie să depășească 20%.

**Art. 16. - Precizia între determinările analitice**

Pentru validarea preciziei între determinările analitice, trebuie să fie evaluate LIDC, probele CC inferioare, medii și superioare din cel puțin trei determinări analitice efectuate în cel puțin două zile diferite. Valoarea CV între determinări nu trebuie să depășească 15% pentru probele CC, cu excepție pentru LIDC, care nu trebuie să depășească 20%.

#### IV.1.7. Integritatea diluției

Art. 17. - (1) Diluția probelor nu trebuie să afecteze acuratețea și precizia. Dacă este cazul, integritatea diluției trebuie să fie demonstrată prin injectarea matricei cu o concentrație a analitului peste LSDC și diluarea probei respective cu matricea martor (cel puțin cinci determinări pentru fiecare factor de diluție). Acuratețea și precizia trebuie să îndeplinească criteriile stabilite, adică să se încadreze în  $\pm 15\%$ . Integritatea diluției trebuie să acopere diluția aplicată probelor de studiu.

(2) Evaluarea integrității diluției se poate realiza în cadrul validării parțiale. Utilizarea unei alte matricei poate fi acceptată, atât timp cât s-a demonstrat că aceasta nu afectează precizia și acuratețea.

#### IV.1.8. Efectul de matrice

Art. 18. - (1) Efectele matriceale trebuie investigate în cazul utilizării metodelor spectrometriei de masă, prin utilizarea a cel puțin 6 serii de matrice martor de la donatori individuali. Nu se folosesc matricile cumulate.

(2) Pentru fiecare analit și SI, trebuie calculat factorul matriceal (FM) pentru fiecare serie de matrice, prin calcularea raportului dintre aria peak-ului în prezența matricei (măsurate prin analizarea matricei martor injectate după extracția cu analitul) și aria peak-ului în absența matricei (soluția pură a analitului). FM (factorul matriceal) normalizat cu SI trebuie de asemenea calculat prin împărțirea FM al analitului la FM al SI. Coeficientul de variație (CV) al FM normalizat cu SI calculat la cele 6 serii de matrice nu trebuie să fie mai mare de 15 %. Această determinare se efectuează la un nivel inferior și superior de concentrație (de maximum 3 ori LIDC și apropiat de LSDC).

(3) În cazul în care această abordare nu se poate utiliza, ca de exemplu în situația preparării automate a probei, variabilitatea răspunsului de la serie la serie trebuie să fie evaluată analizând cel puțin 6 serii de matrice, injectate la un nivel inferior și superior de concentrație (de maximum 3 ori LIDC și apropiat de LSDC). Raportul validării trebuie să includă ariile peak-urilor analitului și SI și concentrația calculată pentru fiecare probă în parte. CV global calculat pentru concentrație nu trebuie să fie mai mare de 15 %.

(4) Dacă matricea este dificil de obținut, se pot utiliza mai puțin de 6 serii diferite de matrice, dar acest lucru trebuie să fie justificat. Efectele de matrice trebuie totuși să fie investigate.

(5) Dacă o formulă de medicament injectabil destinată administrării la subiecți sau animale conține excipienți cunoscuți a fi responsabili de efectele de matrice, cum sunt polietilenglicolul sau polisorbitolul, efectele de matrice trebuie să fie studiate cu matrice care să conțină acești excipienți, suplimentar la matricea martor. Matricea utilizată pentru această evaluare trebuie să fie obținută de la subiecții sau animalele cărora li s-a administrat excipientul respectiv, dacă nu s-a demonstrat că excipientul nu este metabolizat sau transformat *in-vivo*. Efectul excipienților poate fi studiat prin determinarea FM sau prin intermediul unui studiu

de diluție al unei probe de studiu cu concentrație mare cu matrice martor care nu conține excipientul.

(6) Suplimentar față de matricea normală se recomandă investigarea efectelor de matrice pe alte probe, ca de exemplu, probele de plasmă hemolizate și hiperlipidemice. Dacă se analizează probe de la populații speciale (precum populații cu afectare renală sau hepatică) se recomandă de asemenea să se studieze efectele de matrice utilizând matrice de la astfel de populații.

#### IV.1.9. Stabilitatea

Art. 19. - (1) Evaluarea stabilității trebuie efectuată pentru a se asigura că fiecare etapă din timpul preparării probei și al analizei probei, precum și condițiile de stocare utilizate, nu afectează concentrația analitului.

(2) Stabilitatea trebuie să fie asigurată pentru fiecare etapă a metodei analitice, ceea ce înseamnă că acele condiții aplicate testelor de stabilitate, ca, de exemplu, matricea probei, anticoagulantul, materialele recipientului, condițiile de stocare și analitice trebuie să fie similare celor utilizate pentru probele efective de studiu. Referirea la datele publicate în literatură nu este considerată suficientă.

(3) Stabilitatea analitului din matricea studiată este evaluată utilizând probe CC inferioare și superioare (matrice martor injectată cu analit la o concentrație de maximum 3 ori LIDC și apropiată de valoarea LSDC), care sunt analizate imediat după preparare și după aplicarea condițiilor de stocare care urmează a fi evaluate. Probele CC se analizează în comparație cu o curbă de calibrare, obținută din standarde de calibrare proaspăt injectate, și concentrațiile obținute sunt comparate cu concentrațiile nominale. Concentrația medie la fiecare nivel trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 15\%$  din concentrația nominală.

(4) Stabilitatea soluțiilor stoc și de lucru trebuie să fie testată cu o diluție corespunzătoare, luând în considerare linearitatea și intervalul de măsurare al detectorului.

(5) Studiile de stabilitate trebuie să investigheze diferitele condiții de stocare pe perioade de timp cel puțin egale sau superioare celor aplicate probelor efective de studiu. Trebuie evaluate următoarele teste de stabilitate:

- stabilitatea soluției stoc și a soluțiilor de lucru ale analitului și ale standardului intern,
  - stabilitatea la înghețare și dezghețare a analitului în matrice la trecerea de la condițiile de stocare în congelator la temperatura camerei sau la temperatura de prelucrare a probei,
  - stabilitatea pe termen scurt a analitului în matrice la temperatura camerei sau la temperatura de prelucrare a probei,
  - stabilitatea pe termen lung a analitului în matrice, depozitat în congelator,
- În plus, dacă este cazul, trebuie să fie efectuate următoarele teste:
- stabilitatea probei prelucrate la temperatura camerei sau în condițiile de depozitare care urmează a fi utilizate în cursul studiului (extract uscat sau în fază de injecție),

- stabilitatea probei prelucrate în dispozitivul de injectare automată (autosampler) la temperatura injectorului sau dispozitivului.

(6) *În ceea ce privește stabilitatea la îngheț și degheț*, probele CC sunt depozitate și înghețate în congelator la temperatura dorită, și apoi deghețate la temperatura camerei sau la cea de prelucrare. După deghețare completă, probele sunt re-înghețate, aplicând aceleași condiții. La fiecare ciclu, probele trebuie să fie înghețate timp de cel puțin 12 ore înainte de a fi deghețate. Numărul de cicluri în cadrul stabilității la îngheț-degheț trebuie să fie egal sau să le depășească numărul ciclurilor îngheț/degheț al probelor de studiu.

(7) *În ceea ce privește stabilitatea pe termen lung a analitului în matricea stocată în congelator*, probele CC trebuie să fie stocate în congelator în aceleași condiții de depozitare și pe cel puțin aceeași perioadă de timp ca și probele din studiu. În cazul moleculelor mici, se consideră acceptabilă aplicarea abordării limitelor („bracketing approach”), adică în cazul în care stabilitatea s-a demonstrat deja la  $-70^{\circ}\text{C}$  și  $-20^{\circ}\text{C}$ , de exemplu, nu mai este necesară investigarea stabilității la temperaturi între cele două valori. Pentru moleculele mari (precum peptidele și proteinele), stabilitatea trebuie studiată la fiecare temperatură la care vor fi depozitate probele din studiu. Pe lângă probele CC, se pot folosi și probe de studiu, dar, utilizarea exclusivă a probelor de studiu nu este considerată suficientă, deoarece nu se cunosc concentrațiile nominale ale probelor respective. Rezultatele evaluării stabilității pe termen lung trebuie să fie disponibile înainte de întocmirea raportului studiului.

(8) *În ceea ce privește stabilitatea soluțiilor stoc și de lucru*, nu este necesară studierea stabilității la fiecare nivel de concentrație a soluțiilor de lucru, putându-se aplica abordarea limitelor. Nu este necesară studierea stabilității standardelor interne marcate cu izotopi stabili, dacă se demonstrează că nu are loc nicio reacție de schimb de izotopi, în aceleași condiții în care stabilitatea analitului a fost demonstrată.

(9) În cazul studiilor cu analiți multipli și în special în cazul studiilor de bioechivalență, trebuie acordată atenție stabilității analiților în matricea care conține toți analiții.

(10) O atenție suficientă trebuie acordată stabilității analitului în matricea prelevată, imediat după prelevarea probei de sânge de la subiecți și în cursul prelucrării ulterioare a probei înainte de stocare, pentru a se asigura că acele concentrații obținute prin metoda analitică reflectă concentrațiile analitului în subiect în momentul prelevării. Demonstrarea acestei stabilități poate fi necesară, de la caz la caz, în funcție de structura analitului.

## IV.2. VALIDAREA PARȚIALĂ

Art. 20. - (1) În situațiile în care se aduc modificări minore unei metode analitice deja validate, este posibil să nu fie necesară o validare completă, în funcție de natura modificărilor efectuate. Modificările pentru care poate fi necesară o validare parțială includ: transferul metodei bioanalitice într-un alt laborator,

schimbarea echipamentului, a intervalului concentrației de calibrare, a volumului probei, o altă matrice sau specie, schimbarea anticoagulantului, a procedurii de prelucrare a probei, a condițiilor de stocare etc. Toate modificările trebuie să fie raportate, iar scopul re-validării sau validării parțiale trebuie justificat.

(2) Validarea parțială poate varia de la aspecte minore precum determinarea preciziei și acurateței în cadrul unei determinări, până la aspecte care se apropie de o validare completă.

#### **IV.3. VALIDAREA ÎNCRUCIȘATĂ**

Art. 21. - (1) În cazul în care datele se obțin prin diferite metode în cadrul aceluiași studiu și din studii încrucișate, sau în cazul în care datele sunt obținute în cadrul aceluiași studiu dar din laboratoare diferite, utilizând aceeași metodă, este necesară compararea datelor respective și trebuie efectuată o validare încrucișată a metodelor analitice folosite. Diferențele de preparare a probei sau utilizarea unei alte metode analitice pot duce la obținerea de rezultate diferite între centrele studiului. Dacă este posibil, validarea încrucișată trebuie să fie efectuată înaintea ca probele de studiu să fie analizate.

(2) Pentru validarea încrucișată, același set de probe CC sau probe de studiu trebuie să fie analizate prin ambele metode analitice. Pentru probele CC, acuratețea medie obținută prin diferitele metode trebuie să se situeze în intervalul  $\pm 15\%$  și, dacă se justifică, intervalul poate fi lărgit. Pentru probele de studiu, diferența dintre cele două valori obținute trebuie să se situeze în intervalul  $\pm 20\%$  din medie pentru cel puțin 67% din repetări. Rezultatul validării încrucișate este esențial în a stabili dacă datele obținute sunt sigure și dacă ele pot fi comparate și utilizate.

#### **V. ANALIZA PROBELOR DE STUDIU**

Art. 22. - (1) După validarea completă a metodei analitice, se poate efectua analiza probelor de studiu sau a celor prelevate de la subiecți. Înainte de inițierea analizei probelor de studiu, trebuie verificată performanța metodei bioanalitice.

(2) Probele de studiu, probele CC și standardele de calibrare trebuie prelucrate în conformitate cu metoda analitică validată pentru a asigura acceptabilitatea determinării analitice.

##### **V.1. DETERMINAREA ANALITICĂ**

Art. 23. - (1) O determinare analitică constă din proba martor (probă de matrice prelucrată fără analit și fără SI) și o probă zero (matrice prelucrată cu SI), standarde de calibrare la minimum 6 nivele de concentrație, la cel puțin 3 nivele ale probelor CC (inferior, mediu și superior) în duplicat (sau la cel puțin 5 % din numărul probelor de studiu, oricare dintre acestea este mai mare), și probele de studiu care urmează să fie analizate. Așa cum s-a indicat anterior, standardele de calibrare și probele CC trebuie să fi fost injectate independent, utilizând soluții stoc preparate separat, în afară de cazul în care concentrația/iile nominală(e) a(le) soluțiilor stoc a(u) fost stabilită(e). Toate probele (standardele de calibrare, probele

CC și probele de studiu) trebuie să fie prelucrate și extrase ca o sigură serie de probe, în ordinea în care se intenționează să fie prezentate sau analizate. O singură serie este alcătuită din probe care sunt manipulate în același timp, adică, prelucrate ulterior fără întrerupere în timp și de către același analist cu aceiași reactivi, în condiții omogene. Trebuie evitată analizarea, în cadrul unei determinări analitice, a probelor care sunt preparate separat, ca și mai multe serii. Dacă o astfel de abordare nu poate fi evitată, ca de exemplu din cauza limitării stabilității maxime a reperelor de referință (bench-top stability limitations), fiecare serie de probe trebuie să includă probele CC inferioară, medie și superioară. Criteriile de acceptare trebuie să fie pre-stabilite în cadrul unei *Proceduri Standard de Operare (PSO)* sau în planul studiului și trebuie să fie definite pentru întreaga determinare analitică și pentru seriile separate din cadrul determinării.

(2) Pentru studiile de bioechivalență, se recomandă să se analizeze împreună toate probele de la un subiect într-o singură determinare analitică, pentru a reduce variabilitatea rezultatului. Probele CC trebuie să fie în așa fel divizate de-a lungul unei determinări, încât să se asigure acuratețea și precizia pe parcursul întregii determinări analitice.

## V.2. CRITERIILE DE ACCEPTARE ALE UNEI SERII DE DETERMINĂRI ANALITICE

Art. 24. - Criteriile pentru acceptarea sau respingerea unei serii de determinări analitice trebuie să fie definite în protocol, în planul studiului sau într-o PSO. În cazul în care o determinare constă din mai multe serii, criteriile de acceptare trebuie să se aplice întregii determinări și seriilor individuale. Determinarea analitică poate fi acceptabilă chiar dacă o serie ar putea fi respinsă deoarece criteriile nu au fost îndeplinite.

Art. 25. - Trebuie aplicate următoarele criterii de acceptare:

(1) Acuratețea: Concentrațiile calculate invers („back calculated”, calculate invers, pornind de la un rezultat cunoscut) ale standardelor de calibrare trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 15\%$  din valoarea nominală, excepție făcând LIDC care trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 20\%$ . Cel puțin 75% din standardele de calibrare, dar nu mai puțin de șase, trebuie să îndeplinească acest criteriu. Dacă unul dintre standardele de calibrare nu îndeplinește aceste criterii, standardul de calibrare respectiv trebuie respins, iar curba de calibrare, fără acest standard de calibrare, trebuie re-evaluată, cu efectuarea unei analize de regresie.

(2) Dacă standardul de calibrare respins este LIDC, LIDC pentru această determinare analitică este următorul standard de calibrare al curbei de calibrare, cu cea mai mică valoare acceptabilă. Dacă cea mai mare valoare a standardului de calibrare este respinsă, LSDC pentru această determinare analitică este următorul standard inferior de calibrare acceptabil al curbei de calibrare. Domeniul de calibrare revizuit trebuie să acopere toate probele CC (inferioară, medie și superioară).

(3) Valorile acurateței probelor CC trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 15\%$  din valorile nominale. Cel puțin 67% din probele CC și cel puțin 50% din fiecare nivel de concentrație trebuie să îndeplinească acest criteriu. În cazul în care aceste criterii nu sunt îndeplinite, determinarea analitică trebuie respinsă, iar probele de studiu trebuie re-extrase și analizate.

(4) În cazul determinării simultane a mai multor analiți, trebuie să existe o curbă de calibrare pentru fiecare analit studiat. Dacă o determinare analitică este acceptabilă pentru un analit, dar trebuie să fie respinsă pentru alt analit, se pot utiliza datele pentru analitul acceptat, dar probele trebuie să fie re-extrase și analizate pentru determinarea analitului respins.

(5) Dacă se folosesc standarde de calibrare replicate și numai unul din standardele LIDC sau LSDC eșuează, intervalul de calibrare rămâne neschimbat.

(6) Acuratețea și precizia (medie) globală a probelor CC ale tuturor determinărilor analitice acceptate trebuie să fie calculate la fiecare nivel de concentrație și raportate în raportul analitic. În cazul în care valoarea medie globală a acurateței și preciziei depășește 15%, aceasta trebuie să conducă la investigații suplimentare care să justifice această abatere. În cazul studiilor de bioechivalență, aceasta poate avea drept consecință respingerea datelor.

### V.3. INTERVAL DE CALIBRARE

Art. 26. - (1) Dacă un interval îngust al concentrațiilor analitului din probele de studiu este cunoscut sau anticipat înainte de începerea analizei probelor de studiu, se recomandă fie îngustarea domeniului curbei de calibrare, adaptarea concentrațiilor probelor CC sau adăugarea unor noi probe CC la nivele de concentrație diferite, după caz, pentru reflectarea corespunzătoare a concentrațiilor probelor de studiu.

(2) Dacă un interval îngust al valorilor analizei nu este anticipat, dar este observat după începerea analizei probei, se recomandă oprirea analizei și, fie îngustarea domeniului standard de calibrare și revizuirea concentrațiilor CC existente, fie adăugarea unor probe CC de concentrații suplimentare la curba originală, înainte de continuarea analizei probelor de studiu. Nu este necesară reanaliza probelor analizate înainte de optimizarea domeniului standard al curbei sau a concentrațiilor CC.

(3) Același lucru este valabil și în cazul în care multe dintre concentrațiile analitului din probele de studiu par să fie deasupra LSDC. Dacă este posibil, domeniul curbei de calibrare trebuie extins, adăugându-se probe CC sau modificându-se concentrațiile celor existente.

(4) Cel puțin 2 probe CC trebuie să se situeze în intervalul concentrațiilor măsurate în probele de studiu. În cazul modificării domeniului curbei de calibrare, metoda bioanalitică trebuie să fie revalidată (validare parțială) pentru a verifica funcția de răspuns și pentru a asigura acuratețea și precizia.

#### V.4. REANALIZA PROBELOR DE STUDIU

Art. 27. - (1) Justificarea reanalizei probelor de studiu, precum și criteriile de selectare a valorii care urmează să fie raportată trebuie să fie predefinite în protocol, planul studiului sau PSO înainte de începerea efectivă a analizei probelor. Numărul probelor (și procentul din numărul total de probe) care au fost reanalizate trebuie să fie discutat în raportul studiului.

(2) Exemple de motive care pot determina reanaliza probei de studiu:

- respingerea unei determinări analitice deoarece aceasta nu a îndeplinit criteriile de acceptare în ceea ce privește acuratețea standardelor de calibrare și/sau probelor CC,
- răspunsul standardului intern diferă semnificativ de răspunsul pentru standardul de calibrare și probele CC, dacă astfel de criterii au fost pre-definite în PSO,
- injectarea necorespunzătoare a probei sau funcționarea defectuoasă a echipamentului,
- concentrația obținută este superioară LSDC sau inferioară LIDC, în determinări în care proba standard cea mai scăzută a fost respinsă din curba de calibrare, ceea ce a avut drept consecință o LIDC superioară în comparație cu alte determinări analitice,
- identificarea unor nivele cuantificabile ale analitului în probele dinaintea administrării dozei sau în proba placebo,
- analiză cromatografică cu rezultate nesatisfăcătoare.

(3) În cazul studiilor de bioechivalență, reanaliza, în mod normal, a probelor de studiu din motive farmacocinetice nu este acceptabilă, deoarece aceasta poate afecta și interfera cu rezultatul unui astfel de studiu. În acest caz, reanaliza probelor poate fi considerată ca parte a investigațiilor de laborator, pentru a identifica posibilele motive pentru rezultatele considerate ca anormale și pentru a preveni reapariția în viitor a unor probleme similare.

(4) În cazul reanalizei din cauza unor probe pozitive înainte administrării dozei, sau a unui motiv farmacocinetic, probele reanalizate trebuie să fie identificate, și trebuie să fie furnizate valoarea inițială, motivul reanalizei, valorile obținute în cadrul reanalizei, valoarea acceptată în final și o justificare a acceptării.

(5) Reinjectarea probelor poate fi făcută în cazul unei erori a dispozitivului, dacă reproductibilitatea reinjectării și stabilitatea la nivelul injectorului au fost demonstrate în cursul validării. Reinjectarea unei determinări analitice complete sau a unor probe standard de calibrare individuale sau probe CC pentru simplul motiv al eșecului calibrării sau al probelor CC, fără identificarea vreunei cauze analitice, nu este acceptabilă.

(6) Siguranța subiecților din studiu trebuie să prevaleze asupra oricăror alte aspecte ale studiului. Prin urmare, pot exista și alte situații în care este necesară reextragerea și/sau reanaliza unor probe de studiu specifice, ca de exemplu în cazul identificării unor rezultate neașteptate sau anormale care pot avea impact asupra siguranței pacientului.



## **V.5. INTEGRAREA**

Art. 28. - Integrarea și reintegrarea cromatogramei trebuie să fie descrise în PSO. Orice abatere de la prevederile acestei PSO trebuie să fie discutată în raportul analitic. Parametrii de integrare ai cromatogramei și, în cazul reintegrării, datele integrării inițiale și cele finale trebuie să fie documentate în cadrul laboratorului și trebuie să fie disponibile la cerere. Pentru recomandări suplimentare, a se vedea documentul EMA/INS/GCP/532137/2010 cu titlul "Material informativ pentru laboratoarele care efectuează analiza sau evaluează probele din studiul clinic".

## **VI. REANALIZA PROBELOR INDUSE**

Art. 29. - (1) Este posibil ca utilizarea standardelor de calibrare și a probelor CC în cursul validării să nu simuleze probele de studiu efective. De exemplu diferențele în legarea proteinelor, conversia inversa a unor metaboliți cunoscuți și necunoscuți, neomogenitatea probei, sau medicația concomitentă, pot afecta acuratețea și precizia analitului din astfel de probe în cursul prelucrării și stocării. De aceea este recomandat să se evalueze acuratețea probelor prin reanaliza probelor de studiu în determinări analitice separate în zile diferite. Mărimea testării depinde de analit și de probele de studiu și trebuie să se bazeze pe înțelegerea profundă a metodei analitice și a analitului. Totuși, ca o recomandare, 10% din probe trebuie să fie reanalizate în cazul în care numărul probelor este sub 1000 și 5% din numărul probelor depășește 1000 de probe. Cu atât mai mult, se recomandă obținerea de probe în jurul  $C_{max}$  și în faza de eliminare.

(2) Concentrația obținută pentru analiza inițială și concentrația obținută prin reanaliză trebuie să se situeze în intervalul de 20% din media acestora pentru cel puțin 67% din repetări. Diferențele mari dintre rezultate pot indica existența unor probleme analitice și trebuie să fie investigate.

(3) În cazul în care analiza probelor induse a indicat rezultate discordante, acest lucru trebuie să fie investigat, și trebuie parcurse etape adecvate pentru reducerea la minimum a lipsei de acuratețe (și de imprecizie).

(4) Reanaliza probelor induse trebuie să fie efectuată cel puțin în următoarele situații:

- studiile toxicinetice o dată pentru fiecare specie
- toate studiile de bioechivalență pivot
- primul studiu clinic pe oameni
- primul studiu clinic pe pacienți
- primul studiu clinic pe pacienți cu afectarea funcției hepatice și/sau renale.

(5) În cazul studiilor pe animale, reanaliza probei induse poate fi efectuată numai în studiile preliminare, dacă acestea sunt reprezentative pentru studiile pivot în ceea ce privește doza administrată și concentrațiile obținute. Probele nu trebuie cumulate, deoarece cumulara poate limita rezultatele anormale.

## **VII DETERMINAREA LEGĂRII A LIGANDULUI**

## VII.1 VALIDAREA METODEI

Art. 30. - Determinarea legării ligandului (Ligand-binding assays = LBA) sau dozările imunologice sunt utilizate în special pentru macromolecule. Principiile validării și considerațiile cu privire la analiza probelor de studiu, așa cum au fost menționate anterior, trebuie de asemenea să fie aplicate și în cazul determinării legării ligandului. Cu toate acestea LBA prezintă mai multe dificultăți. Din cauza caracteristicilor inerente și a structurii complexe a macromoleculelor, procesul de extracție este dificil și ca atare aceste determinări sunt adesea efectuate fără separarea prealabilă a analitului urmărit. În plus, aceste determinări nu măsoară în mod direct macromolecula în sine, ci măsoară indirect o reacție de legare cu reactivii folosiți în determinare. Din aceste motive, sunt câteva aspecte care necesită o atenție deosebită.

### 7.1.1. Validarea completă

#### 7.1.1.1. Standarde de referință

Art. 31. - Macromoleculele sunt heterogene și potența și imunoreactivitatea lor pot varia. Materialul de referință trebuie să fie bine caracterizat și documentat (de exemplu certificat de analiză și origine). Trebuie procurat standardul de referință cel mai pur disponibil la momentul respectiv. Se recomandă insistent ca seria standardului de referință utilizat pentru prepararea standardelor de calibrare și a probelor CC să fie aceeași cu cea folosită pentru dozare în studiile nonclinice și clinice. În cazul schimbării seriei, trebuie să se efectueze o caracterizare analitică și o evaluare bioanalitică înainte de utilizare în vederea asigurării menținerii aceluiași caracteristici de performanță ale metodei.

#### 7.1.1.2. Specificitatea

Art. 32. - Specificitatea reactivului/reactivilor de legare (binding) se referă la capacitatea acestuia/acestora de a lega exclusiv analitul urmărit. Specificitatea este corelată cu conceptul de reactivitate încrucișată. În mod ideal, reactivul de legare trebuie să fie specific astfel încât să nu se producă nicio reacție încrucișată cu compușii endogeni „structural înrudiți” (exemplu compuși endogeni, izoforme, forme variate ale analitului sau compuși cu proprietăți fizico-chimice similare sau compuși înrudiți din punct de vedere fizico-chimic) sau cu administrarea concomitentă anticipată de medicamente. În cursul dezvoltării metodei și a validării, în mod frecvent aceste „molecule înrudite” nu sunt disponibile. Evaluarea specificității poate fi realizată după ce validarea inițială este finalizată, deoarece pot apare mai multe date referitoare la comportamentul analitului. Specificitatea trebuie să fie testată cu probe CC prin adăugarea de concentrații crescătoare ale „moleculelor înrudite” disponibile sau de medicamente care se anticipează a fi administrate concomitent, într-o matrice probă „naivă” la medicament (matrice obținută de la animale sau subiecți ne-expuși anterior la analitul respectiv) și măsurarea acurateței macromoleculi urmărite atât la LIDC cât și la LSDC. Criteriile de acceptare a probelor CC din cadrul determinării trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 25\%$  din valorile nominale.

#### 7.1.1.3. Selectivitatea

Art. 33. - Selectivitatea unei determinări de legare a ligandului este capacitatea de a măsura analitul urmărit în prezența unor compuși neînrușiți din matrice. În general, nu există extracție din cauza caracteristicilor inerente ale macromoleculei. În determinarea legării ligandului, compuși neînrușiți prezenți în matrice, ca, de exemplu, enzimele de degradare, anticorpii heterofilici sau factorul reumatoid pot interfera cu analitul urmărit. Selectivitatea este testată prin marcarea a cel puțin 10 surse de matrice probă la valoarea LIDC sau aproape de aceasta. Aceste surse trebuie să includă probe lipemice și hemolizate. Se recomandă de asemenea insistent includerea de surse provenite de la populația relevantă pentru boala respectivă. Selectivitatea trebuie să fie evaluată la nivelul inferior al unei determinări, unde apar probleme în majoritatea cazurilor. Poate fi prudent de asemenea să se evalueze selectivitatea la concentrații superioare ale analitului. În cazurile în care interferența depinde de concentrație, este esențială determinarea concentrației minime la care apar interferențe. Poate fi necesară ajustarea corespunzătoare a nivelului inferior de cuantificare înainte de validarea testului. Acuratețea trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 20\%$  (25% pentru LIDC din concentrația nominală marcată în cel puțin 80% din matricile evaluate).

#### 7.1.1.4. Efectul rezidual

Art. 34. - În cazul utilizării sistemelor robotizate de manipulare a lichidelor efectul rezidual posibil trebuie să fie investigat prin amplasarea de probe martor după probe cu o concentrație crescută de analit sau un standard de calibrare la limita superioară de cuantificare.

#### 7.1.1.5. Selectarea matricei

Art. 35. - Măsurarea unor/anumitor macromolecule nu poate fi posibilă în matricile complexe fără extragere datorită interferențelor crescute cu nivele crescute de compuși endogeni înrușiți structural. Deși utilizarea matricilor extrase (ca, de exemplu, cărbune, imuno-afinitate) sau a matricilor alternative (de exemplu, soluții tampon proteice (protein buffers), serul dializat) nu este recomandabilă, utilizarea unor astfel de matrici poate fi necesară în situația în care nu există alt mod de cuantificare a analitului urmărit. Curba standard de calibrare poate fi determinată în astfel de matrici surogat. Probele CC trebuie să fie preparate în matricea probă efectivă iar pentru demonstrarea absenței efectului de matrice trebuie calculată acuratețea.

#### 7.1.1.6. Diluția minimă obligatorie

Art. 36. - Deoarece matricile pot prezenta un semnal de bază/fond mare, poate fi necesară determinarea diluției minime obligatorii. Diluția minimă obligatorie este cea mai redusă diluție până la care o probă trebuie să fie diluată în soluție tampon în vederea optimizării acurateței și preciziei în cadrul unui proces de testare prin reducerea semnalului până la raportul semnal/zgomot. Probele

marcate trebuie să fie preparate în aceeași matrice ca și probele de studiu pentru determinarea diluției minime obligatorii.

#### 7.1.1.7. Curba de calibrare

Art. 37. - Funcția de răspuns a curbei de calibrare se măsoară indirect și este în general ne-lineară, în mod frecvent/adesea sigmoidă. Trebuie să fie efectuate minimum 6 standarde de calibrare cel puțin în duplicat. Standardele de calibrare trebuie să fie distribuite aproximativ uniform pe o scară logaritmică în cadrul intervalului anticipat. Pe lângă standardele de calibrare, pentru facilitarea ajustării curbei, se pot folosi puncte ancoră din afara domeniului de cuantificare. În cursul validării trebuie evaluate minimum 6 determinări independente. Pentru a se putea stabili robustețea globală a modelului de regresie al curbei de calibrare, rezultatele trebuie să fie raportate într-un tabel. Un standard de calibrare poate fi exclus din curbă datorită unei erori tehnice de cauză depistabilă (ca de exemplu, pipetarea eronată). Concentrațiile țintă recalculat (back-calculated) ale standardelor de calibrare trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 20\%$  din valoarea nominală (25% pentru LIDC și LSDC) la cel puțin 75% din standardele de calibrare. Calibratorii ancoră nu necesită criterii de acceptabilitate, deoarece nu fac parte din intervalul cuantificabil al curbei.

#### 7.1.1.8. Precizia și acuratețea

Art. 38. - (1) Pentru estimarea preciziei și acurateței, probele CC nu trebuie să fie proaspăt preparate, ci trebuie să fie înghețate și tratate în același mod ca și pentru analiza probelor de studiu. Pentru evaluarea acurateței, preciziei și a erorii totale a metodei, trebuie să fie utilizate minimum 5 probe CC (LIDC anticipat, mai puțin de LIDC  $\times 3$ , media, LSDC superior și anticipat). Validarea trebuie să imite analiza probelor de studiu, reale, adică, în cazul măsurării de două ori a unei probe de studiu (de exemplu utilizând 2 surse), conform recomandărilor, în cursul validării probele CC trebuie analizate de două ori (adică prin utilizarea a 2 surse per probă CC).

(2) Măsurările trebuie să fie efectuate la cel puțin 6 determinări independente de testare în interval de câteva zile. În ceea ce privește acuratețea în cadrul unei determinări și între determinări, concentrația medie trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 20\%$  din valoarea nominală la fiecare nivel de concentrație (25% la LIDC și LSDC). Precizia în cadrul unei determinări și între determinări trebuie să nu depășească 20% (25 % la LIDC și LSDC). În plus, eroarea totală (adică suma valorilor absolute ale erorii relative procentuale și a coeficientului de variație procentual) nu trebuie să depășească 30% (40% pentru LIDC și LSDC).

#### 7.1.1.9. Linearitatea de diluție

Art. 39. - Din cauza domeniului restrâns al curbei standard de calibrare, este necesar să se demonstreze cu probe CC că analitul urmărit, atunci când se găsește în concentrații peste intervalul de cuantificare (peste ULOQ), poate fi măsurat cu

acuratețe prin testarea după diluție în matricea martor pentru aducerea concentrațiilor analitului în intervalul validat pentru analiză. Un motiv suplimentar pentru efectuarea de procedee de diluție îl constituie depistarea de prozone sau a „efectului de tip cârlig”, adică o supresie a semnalului produsă de concentrațiile mari ale analitului. Concentrația calculată invers pornind de la un rezultat cunoscut (back-calculated) pentru fiecare diluție trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 20\%$  din concentrația nominală după corectarea diluției, iar precizia concentrațiilor finale la toate diluțiile nu trebuie să depășească 20%.

#### 7.1.1.10. Paralelismul

Art. 40. - În vederea depistării posibilelor efecte de matrice sau a diferitelor afinități pentru metaboliți, trebuie evaluat paralelismul dintre curba standard de calibrare și probele de studiu diluate în serie. O probă de studiu de concentrație mare (preferabil apropiată de valoarea  $C_{\max}$ ) trebuie să fie diluată la cel puțin trei concentrații cu matrice martor. Precizia între probe într-o serie de diluție trebuie să nu depășească 30%. În cazul în care proba nu se diluează linear, (adică , într-un mod neparalel), o procedură de raportare a rezultatului trebuie să se definească anterior. Dacă în cursul validării metodei nu sunt disponibile probe de studiu, paralelismul trebuie să fie evaluat imediat ce devin disponibile probe de studiu.

#### 7.1.1.11. Stabilitatea probelor

Art. 41. - Conform prezentării anterioare de la punctul 4.1.9, stabilitatea analitului este evaluată utilizând probe la un nivel inferior și superior al probelor CC. După cum s-a menționat deja, investigarea stabilității trebuie să acopere stabilitatea pe termen scurt la temperatura camerei sau la temperatura de prelucrare a probei și stabilitatea după îngheț-dezgheț. În plus, stabilitatea pe termen lung la refrigerator trebuie să fie studiată la fiecare temperatură la care probele de studiu vor fi stocate. Se poate avea în vedere o abordare a limitelor. Concentrația medie la fiecare nivel trebuie să se situeze în intervalul  $\pm 20\%$  din concentrația nominală.

#### 7.1.1.12. Reactivii

Art. 42. - (1) Reactivii esențiali, inclusiv reactivi de legare (de exemplu, proteinele de legare, aptamerii, anticorpii sau anticorpii conjugați) și cei care conțin entități enzimatică prezintă impact direct asupra rezultatelor testării, și prin urmare calitatea acestora trebuie să fie asigurată. De aceea, la schimbarea seriilor de reactivi în cursul validării sau al analizei probei, performanța analitică a metodei trebuie să fie verificată, astfel încât să se asigure că aceasta nu a fost modificată în comparație cu seria inițială sau precedentă.

(2) Condițiile care garantează menținerea stabilității atât a reactivilor neesențiali (ca, de exemplu, soluțiile tampon, diluenții sau reactivii de acidificare) cât și, mult mai important, a reactivilor esențiali, trebuie să fie documentate, astfel încât să se asigure faptul că performanța metodei se menține neafectată în timp.

#### 7.1.1.13. Trusele comerciale

Art. 43. - Este posibil ca trusele comerciale să fi fost create pentru alte scopuri decât cele de susținere a farmacocineticii. Prin urmare trusele comerciale trebuie să fie re-validate pentru a asigura că LLOQ și probele CC în intervalul de concentrații reale, destinat pentru analiza probei, se efectuează cu acuratețe și precizie. Se aplică principiile de validare enumerate mai sus.

### VII.2. VALIDAREA PARȚIALĂ ȘI VALIDAREA ÎNCRUCIȘATĂ

Art. 44. - Toate aspectele de validare raportate anterior în secțiunile IV.2 și IV.3 se aplică și determinării de legare a ligandului.

### 7.3. ANALIZA PROBELOR DIN STUDIU

#### 7.3.1. Seria de determinări analitice

Art. 45. - În cele mai frecvente cazuri, pentru LBA se folosesc plăci de microtitrare (microtiter plates). O determinare analitică poate cuprinde mai multe talere separate, dar, pentru compensarea diferenței de performanță între talere, fiecare taler trebuie să conțină un set individual de standarde de calibrare și probe CC. La unele platforme, capacitatea de probe poate fi limitată. Ca urmare poate fi acceptată plasarea unui set de standarde de calibrare pe prima și pe ultima platformă și a probelor CC pe fiecare platformă în parte. Se recomandă testarea în replicat a unei probe de studiu, adică utilizând cel puțin 2 godeuri ) în loc de unul.

#### 7.3.2. Criteriile de acceptabilitate pentru analiza probelor de studiu

Art. 46. - (1) Concentrațiile recalculate ale standardelor de calibrare trebuie să se situeze în intervalul  $\pm 20\%$  din valoarea nominală, cu excepție pentru LIDC și LSDC, ale căror valori trebuie să se situeze în intervalul de  $\pm 25\%$ . Cel puțin 75 % din standardele de calibrare, cu un minim de 6 trebuie să îndeplinească acest criteriu. Această cerință nu se aplică calibratorilor ancoră.

(2) Fiecare taler trebuie să conțină cel puțin 3 nivele de probe CC (inferioară, medie și superioară) cel puțin în duplicat.

(3) Tot în cursul validării din timpul studiului, valorile probelor CC trebuie să imite analiza probei din studiu în ceea ce privește numărul de godeuri utilizate per probă de studiu. Cel puțin 67% dintre probele CC și 50% la fiecare nivel de concentrație trebuie să se situeze în intervalul  $\pm 20\%$  din valoarea nominală. Excepțiile de la acest criteriu trebuie justificate.

#### 7.3.3. Reanaliza probelor induse

Art. 47. - Toate considerațiile privitoare la analiza probei efectuate raportate anterior în secțiunea 6 se aplică și determinării legării ligandului. Concentrația obținută la analiza inițială și concentrația obținută prin reanaliză trebuie să se situeze în intervalul  $\pm 30\%$  din media lor la cel puțin 67% din repetări.

## **VIII. RAPOARTE**

Art. 48. - Informațiile cu privire la auditurile/inspecțiile efectuate trebuie să fie incluse în raport/rapoarte.

### **VIII.1. RAPORTUL DE VALIDARE**

Art. 49. - (1) În funcție de gradul de detaliere a informațiilor cuprinse/furnizate în raportul de validare, poate fi suficientă referirea la PSO-urile referitoare la procedurile specifice de analiză relevante. În caz contrar, la raportul analitic trebuie să fie atașate PSO-urile respective.

(2) Toate datele sursă trebuie să fie disponibile la cerere, în formatul lor original.

(3) Toate abaterile de la protocolul de validare trebuie să fie înregistrate.

(4) Raportul de validare trebuie să includă cel puțin următoarele informații:

- rezumatul performanțelor validării,
- detalii referitoare la metoda analitică utilizată și, unde este cazul, proveniența/sursa metodei analitice (referiri din literatură și/sau modificări ale procedurii),
- detalii referitoare la procedura de testare (analit, SI, pre-tratarea probei, extracție și analiză),
- standardele de referință (origine, număr de serie, certificat of analiză, stabilitate și condiții de stocare),
- standardele de calibrare și probe CC (matrice, anticoagulant dacă este cazul, preparare, datele de preparare și condiții de depozitare),
- criterii de acceptabilitate în cadrul determinării,
- analiza:
  - tabel cu toate determinările analitice, cu datele de analiză, indiferent dacă sunt efectuate în trecut sau au eșuat și cauza eșecului;
  - tabel cu rezultatele calibrării tuturor determinărilor analitice acceptate, incluzând domeniul de calibrare, funcția de răspuns, concentrațiile recalculate și acuratețea;
  - tabel cu rezultatele CC ale tuturor determinărilor analitice acceptate (precizia și acuratețea în cadrul determinării și între determinări); valorile care se abat de la criteriile de acceptabilitate trebuie marcate clar;
  - datele de stabilitate ale soluției stoc, soluției de lucru, CC, care să acopere condițiile de stocare aplicate;
  - date despre selectivitate, LIDC, efectul rezidual, efectul de matrice dacă este cazul, integritatea diluției;
  - rezultate neanticipate obținute în cursul validării, cu justificarea completă a acțiunilor întreprinse;
  - abateri de la metodă și/sau PSO (prezentarea abaterilor, impactul asupra studiului, date de susținere).

(5) În raportul de validare trebuie prezentate toate măsurările cu concentrațiile calculate individual.

## VIII.2. RAPORTUL ANALITIC

Art. 50. - (1) Raportul analitic trebuie să includă o referire la raportul/rapoartele de validare aplicabile analizei probelor din studiu. Pe lângă aceasta/mai mult decât aceasta, raportul trebuie să cuprindă o prezentare detaliată a analizei probelor de studiu.

(2) Dacă raportul analitic oferă informații detaliate, o referire la *PSO*-urile specifice pentru analiză este suficientă în raportul analitic. În caz contrar, la raportul analitic trebuie atașate *PSO*-urile.

(3) Toate sursele de date trebuie să fie disponibile la cerere, în formatul original.

(4) În raportul analitic trebuie discutate toate abaterile de la protocol, procedura analitică sau *PSO*-uri.

(5) Raportul analitic trebuie să includă cel puțin următoarele informații:

- standardele de referință (origine, serie, certificat de analiză, stabilitate, condiții de stocare)
- standarde de calibrare și probe CC (condiții de stocare)
- criterii de acceptare/acceptabilitate ale determinării (scurtă prezentare, referire la protocolul sau *PSO* specifice)
- procedură de testare (scurtă prezentare)
- trasabilitatea probei (datele de primire și conținutul, condiții la primirea probei, condiții de stocare și amplasament, dacă este cazul)
- analiza probelor din studiu:
  - conținutul determinării analitice,
    - tabel de identificare a tuturor determinărilor analitice și a probelor din studiu, cu datele și rezultate determinărilor,
    - tabel cu rezultatele calibrării tuturor determinărilor analitice (acceptate),
    - tabel cu rezultatele CC ale tuturor determinărilor analitice (acceptate);
- valorile care se abat de la criteriile de acceptare/acceptabilitate trebuie să fie clar marcate;
- determinările analitice eșuate (identitate, data testării, cauza eșecului),
- abateri/deviații de la metodă și/sau *PSO* (descrierea devierilor/abaterilor, impactul asupra studiului, date de susținere),
- re-testare, cu excepția re-testării din cauze analitice precum determinările eșuate (tabel cu datele de identificare a probei, motivul re-testării, valorile originale și cele rezultate în urma re-testării).

(6) Rezultatele re-analizei probelor efectuate pot fi prezentate în raportul de validare, în raportul analitic sau într-un raport de sine stătător.

(7) Pentru studiile de bioechivalență, toate cromatogramele efectuate în determinările care cuprind 20% dintre subiecți, inclusiv probele CC și standardele de calibrare corespunzătoare trebuie atașate la raportul de studiu analitic. În cazul celorlalte studii, cromatogramele reprezentative trebuie să fie atașate la raport. Cromatogramele suplimentare trebuie să fie disponibile la cerere.



**DEFINIȚII****1. Acuratețe**

Acuratețea unei proceduri analitice exprimă apropierea valorii determinate de valoarea care este acceptată fie ca o valoare reală convențională, fie ca o valoare de referință acceptată. Acuratețea este definită ca  $(\text{valoarea determinată} / \text{valoarea reală}) \times 100\%$ .

**2. Analit**

O entitate chimică specifică supusă măsurării, care poate fi un medicament **intreg**, o biomoleculă sau derivatul acesteia, un metabolit și/sau produs de degradare, într-o matrice biologică.

**3. Determinare analitică**

Un set complet de probe analitice și de studiu cu un număr corespunzător de standarde de calibrare și probe CC pentru validarea acestora. Într-o singură zi pot fi efectuate câteva determinări, sau o determinare se poate finaliza în câteva zile.

**4. Procedură analitică**

Procedura analitică se referă la modalitatea de efectuare a analizei. Aceasta trebuie să descrie în detaliu etapele necesare de efectuare a fiecărei analize.

**5. Calibratori ancoră**

Calibratorii ancoră sunt puncte standard din afara domeniului de cuantificare, utilizate în ajustarea regresiei non-lineare a curbei standard în testele de determinare a legării ligandului.

**6. Interval de calibrare**

Domeniul unei proceduri analitice constituie intervalul dintre concentrația (cantitatea) inferioară și cea superioară de analit din probă (inclusiv concentrațiile respective) pentru care s-a demonstrat că procedura analitică îndeplinește cerințele de precizie, acuratețe și funcție de răspuns.

**7. Standard de calibrare**

O matrice careia i s-a adăugat sau care a fost marcat cu o cantitate cunoscută de analit. Standardele de calibrare sunt utilizate pentru efectuarea curbelor de calibrare.

**8. Efectul rezidual**

Efectul rezidual este apariția unui semnal de analit în proba martor după analiza probei cu un analit de înaltă concentrație.

**9. Validare încrucișată**

Compararea parametrilor de validare a două metode bioanalitice.

#### 10. Validare completă

Stabilirea tuturor parametrilor de validare care se aplică analizei probei pentru metoda bioanalitică pentru fiecare analit.

#### 11. Probe induse

Probe de studiu de la subiecți sau animale cărora li s-au administrat doze de medicament.

#### 12. Re-analiza probei induse

Analiza unei părți din probele efectuate pentru a stabili dacă rezultatele originale ale analizei sunt reproductibile.

#### 13. Standardul intern

Compus/Compuși de testare (de exemplu, un analog cu structură similară sau compus marcat cu izotopi stabili) adăugați la standardele de calibrare, probele CC și probele de studiu la o concentrație cunoscută și constantă pentru corectarea variabilității experimentale în cursul preparării probei și analizei.

#### 14. Limita inferioară de cuantificare (LIDC)

Limita inferioară de cuantificare a unei proceduri analitice individuale constituie cea mai scăzută cantitate de analit dintr-o probă care permite determinare cantitativă cu precizie și acuratețe predefinite.

#### 15. Efect de matrice

Modificarea directă sau indirectă sau interferența răspunsului din cauza prezenței unor analiți accidentali/neașteptați (pentru analiză) sau a altor substanțe interferente din probă.

#### 16. Concentrație nominală

Concentrația teoretică sau anticipată.

#### 17. Validare parțială

Serie de experiențe analitice în care numai părțile relevante ale validării se repetă după modificarea metodei bioanalitice validate.

#### 18. Precizie

Precizia unei proceduri analitice exprimă gradul de concordanță (gradul de împrăștiere) în cadrul unei serii de măsuri obținute în condițiile prescrise. Precizia este definită ca raportul procentual dintre deviația standard și medie (deviație standard/medie, în procente).

#### 19. Proba de control al calității (CC)

O probă marcată utilizată în vederea monitorizării performanței unei metode

bioanalitice și evaluării integrității și validității rezultatelor probei analizate necunoscute dintr-o serie individuală.

#### 20. Funcția de răspuns

Funcția de răspuns este o funcție care descrie corespunzător relația dintre răspunsul aparatului (ca, de exemplu, raportul ariilor vârfurilor/peak-urilor sau al înălțimilor) și concentrația (cantitatea) analitului din probă. Funcția de răspuns este definită în cadrul unui interval dat.

#### 21. Selectivitate

Selectivitatea este capacitatea metodei bioanalitice de măsurare și diferențiere a analitului/analizilor urmărit/ți și a standardului intern în prezența componentelor a căror existență poate fi anticipată într-o probă.

#### 22. Specificitate

Specificitatea reprezintă capacitatea de măsurare a analitului fără echivoc în prezența altor compuși, exogeni sau endogeni în matrice.

#### 23. Stabilitate

Stabilitatea chimică a unui analit dintr-o matrice dată în condiții specifice și pentru intervale de timp date .

#### 24. Procedură Standard de Operare

Document care descrie operațiile de rutină relevante pentru calitatea investigației și care permit efectuarea operațiilor în mod corect și invariabil.

#### 25. Limita superioară de cuantificare (LSDC)

Limita superioară de cuantificare a unei proceduri analitice individuale constituie cea mai mare cantitate de analit dintr-o probă care poate fi determinată cantitativ cu precizie și acuratețe predefinite.

**HOTĂRÂREA****nr. 25/13.12.2011**

**de aprobare a modificării Hotărârii Consiliului științific nr. 1/22.02.2011  
referitoare la acreditarea furnizorilor naționali de cursuri de instruire în  
regulile de bună practică în studiul clinic**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2011, 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 prorogă termenul de aplicare a Hotărârii Consiliului științific nr. 1/22.02.2011 referitoare la acreditarea furnizorilor naționali de cursuri de instruire în regulile de bună practică în studiul clinic, până la aprobarea normelor de aplicare și stabilirea unui nou calendar.

**Art. 2.** - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se modifică hotărârea Consiliului științific al ANMDM nr. 1/22.02.2011 referitoare la acreditarea furnizorilor naționali de cursuri de instruire în regulile de bună practică în studiul clinic.

**PREȘEDINTELE**

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

**Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim**

## **HOTĂRÂREA**

**nr. 26/13.12.2011**

**de aprobare a modificării Hotărârii Consiliului științific nr. 29/16.12.2010 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. 1123/18.08.2010 modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2011, 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 modificarea Art. 40 din Reglementări (Anexa la Hotărârea Consiliului științific nr. 29/16.12.2010 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), după cum urmează:

„Art. 40. – (1) Cererea de autorizare a unui studiu clinic va fi însoțită de formularul privind calificarea fiecărui investigator principal din locurile de studiu respective și angajamentul acestuia de a participa la studiul clinic (conform anexei nr. 5 care face parte integrantă din prezentele reglementări);

(2) În cazul studiilor clinice în care există diferență între specialitatea studiului/grupa terapeutică în care se încadrează medicamentul de investigație clinică și specialitatea investigatorului principal, ANMDM va solicita sponsorului/reprezentantului acestuia prezentarea acordului scris din partea Comisiei de specialitate din cadrul Ministerului Sănătății, corespunzătoare specialității studiului (după validarea cererii pentru autorizarea desfășurării studiului clinic).”

**Art. 2.** - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se modifică hotărârea Consiliului științific al ANMDM nr. 29/16.12.2010 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.

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

**Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim**

## **HOTĂRÂREA**

**nr. 27/13.12.2011**

### **de aprobare a Ghidului detaliat privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor evenimentelor/reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2011, 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 Ghidul detaliat privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor evenimentelor/reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, conform Anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

**Art. 2.** - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă hcs nr. 26/28.09.2007 referitoare la aprobarea ghidului privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor de reacții adverse provenite din studiile clinice cu medicamente de uz uman.

## **PREȘEDINTELE**

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

**Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim**

**GHID****detaliat privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor evenimentelor/reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman****CAPITOLUL I****I.1 Introducere**

Art. 1. - Prezentul ghid este o traducere în limba română și o adaptare a Ghidului CT 3 (2011/C 172/01) cu privire la colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor de reacții adverse provenite din studiile clinice cu medicamente de uz uman.

**I.2 Bază legală**

Art. 2. - În art. 65 din Ordinul ministrului sănătății publice (în continuare OMSP) nr. 904/2006 pentru aprobarea Normelor referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, care transpune Directiva 2001/20/CE a Parlamentului European și a Consiliului din 4 aprilie 2001 privind armonizarea legislației, reglementărilor și măsurilor administrative ale statelor membre, referitoare la implementarea regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman<sup>1</sup>, se prevede, la solicitarea Comisiei Europene, participarea la elaborarea și publicarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (în continuare ANMDM) a ghidurilor referitoare la colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor de evenimente/reacții adverse împreună cu procedurile de decodificare în cazul reacțiilor adverse grave și neașteptate; prezentul ghid răspunde obligațiilor stipulate în respectivul articol.

Art. 3. - În conformitate cu prevederile articolului 4(2) din OMSP nr. 904/2006 care transpune art. 3(1) din Directiva 2001/20/CE, toate reglementările privind protecția participanților la studii clinice trebuie să fie conforme cu procedurile și termenele stabilite în OMSP nr. 904/2006, inclusiv cu procedurile și termenele privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor asupra reacțiilor adverse survenite în cadrul studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman. Prezentul document cuprinde recomandări cu privire la aceste aspecte.

Art. 4. - În aplicarea dispozițiilor OMSP nr. 904/2006, ANMDM și Comisia Națională de Etică pentru studiul medicamentului precum și comisiile locale în cazul studiilor unicentrice, sponsorii și investigatorii, precum și persoanele cărora le-au fost delegate atribuții și funcții în ceea ce privește raportarea aspectelor de siguranță, trebuie să țină seama de prezentul ghid.

**I.3. Domeniu de aplicare**

Art. 5. - Prezentul ghid detaliat se referă la colectarea, verificarea și raportarea evenimentelor și reacțiilor adverse survenite în cadrul unui studiu clinic care intră în domeniul de aplicare al OMSP nr. 904/2006 și anume un studiu clinic conform definiției din respectivul ordin și efectuat în cel puțin un stat membru UE.

Art. 6. - Pentru mai multe detalii privind domeniul de aplicare al OMSP nr. 904/2006, a se consulta subcapitolul I.2 din Hotărârea Consiliului științific nr. 22/2010 referitoare la aprobarea Ghidului detaliat privind cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, notificarea unor amendamente importante și declararea închiderii unui studiu clinic<sup>2</sup> (denumit *ghidul detaliat CT-1* în cele ce urmează).

<sup>1</sup> OJ L 121, 1.5.2001, p. 34

<sup>2</sup> JO C 82, 30.3.2010, p. 1



#### I.4. Definiții

Art. 7. - Definițiile cuprinse în OMSP nr. 904/2006 care transpune Directiva 2001/20/CE, normele Comisiei de aplicare a acesteia, precum și versiunea actuală a ghidurilor relevante elaborate de Comisie se aplică și acestui ghid detaliat.

Art. 8. - În ceea ce privește termenii „eveniment advers”, „reacție adversă”, „suspectată”, „neașteptată” și „gravă”, se face trimitere la subcapitolele corespunzătoare din prezentul ghid detaliat.

Art. 9. - În sensul prezentului ghid detaliat, „*stat membru interesat*” se referă la statul membru în care studiul clinic a fost autorizat de către autoritatea competentă națională competentă și pentru care Comisia de etică a emis o opinie favorabilă.

#### I.5. Interfața cu alte documente cu caracter de recomandare

Art. 10. - Prezentul ghid detaliat trebuie interpretat, în special, în coroborare cu:

— Hotărârea Consiliului științific nr. 22/2010 care transpune ghidul detaliat CT-1; și  
— *Note for guidance on clinical safety data management: Definition and standards for expedited reporting*<sup>3</sup> – *Nota de recomandare privind managementul datelor de siguranță clinică: Definiție și standarde pentru raportarea de urgență* (denumită *Nota de recomandare ICH E2A* în cele ce urmează).

Art. 11. - Acolo unde este cazul, în vederea facilitării aplicării normelor privind raportarea aspectelor de siguranță, prezentul ghid detaliat reproduce conținutul documentelor cu caracter de recomandare menționate mai sus.

## CAPITOLUL II

### INTERFAȚA CU REGULILE DE FARMACOVIGILENȚĂ

Art. 12. - Regulile de farmacovigilență stabilite în Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu completările și modificările ulterioare, care transpune Directiva 2001/83/CE amendată<sup>4</sup>, precum și în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 al Parlamentului European și al Consiliului din 31 martie 2004 de stabilire a procedurilor comunitare privind autorizarea și supravegherea medicamentelor de uz uman și veterinar și de instituire a unei Agenții Europene pentru Medicamente (denumit *Regulamentul (CE) nr. 726/2004* în cele ce urmează)<sup>5</sup> nu se aplică medicamentelor pentru investigație clinică (*MIC*) și nici medicamentelor non-investigaționale<sup>6</sup>(*MNI*)<sup>7</sup>.

Art. 13. - În consecință:

— raportările privind siguranța intră fie sub incidența OMSP nr. 904/2006, fie sub incidența dispozițiilor privind farmacovigilența stabilite în Legea nr. 95/2006 și în Regulamentul (CE) nr. 726/2004; raportarea reacțiilor adverse nu se poate subordona ambelor regimuri, atât OMSP 904/2006, cât și Regulamentului (CE) nr. 726/2004 și Legii nr. 95/2006;

<sup>3</sup> CPMP/ICH/377/95 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ich/037795en.pdf>).

<sup>4</sup> JO L 311, 28.11.2001, p. 67.

<sup>5</sup> JO L 136, 30.4.2004, p. 1.

<sup>6</sup> Pentru recomandări cu privire la acești termeni, a se vedea HCS nr. 20/2011 - Ghidul privind utilizarea în studii clinice a medicamentelor pentru investigație clinică și a medicamentelor noninvestigaționale, transpunere a *Guidance on Investigational Medicinal Products (IMPs) and other medicinal products used in Clinical Trials*—([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>7</sup> Art. 697 c) din Legea 95/2006 cu completările și modificările ulterioare, care transpune art. 3 alin. (3) din Directiva 2001/83/CE; a se vedea totodată și art. 107 alin. (1) al treilea paragraf din Directiva 2001/83/CE, modificată prin Directiva 2010/84/UE a Parlamentului European și a Consiliului din 15 decembrie 2010.

— o reacție adversă la un MIC sau un MNI survenită în cadrul unui studiu clinic trebuie raportată sau monitorizată numai în conformitate cu dispozițiile OMSP nr. 904/2006; în aplicarea prevederilor ordinului, prezentul ghid detaliat trebuie să fie conform cu ordinul.

Art. 14. - Astfel, responsabilitățile sponsorilor și investigatorilor în ceea ce privește raportarea aspectelor de siguranță sunt stabilite numai prin OMSP nr. 904/2006.

### **CAPITOLUL III**

#### **RESPONSABILITĂȚILE INVESTIGATORULUI ȘI ALE SPONSORULUI ÎN CEEA CE PRIVEȘTE MONITORIZAREA ȘI RAPORTAREA ASPECTELOR DE SIGURANȚĂ**

Art. 15. - Responsabilitățile investigatorului implică:

- raportarea către sponsor a evenimentelor adverse grave (a se vedea Capitolul IV);
- raportarea către sponsor a anumitor evenimente adverse non-grave și/sau a anumitor rezultate anormale de laborator (a se vedea Capitolul V).

Art. 16. - Responsabilitățile sponsorului implică:

- înregistrarea evenimentelor adverse (a se vedea Capitolul VI);
- raportarea reacțiilor adverse grave neașteptate suspectate (RAGNS) către ANMDM (fie în mod direct, fie prin intermediul Modulului Studii Clinice din cadrul bazei de date Eudravigilance, a se vedea subcapitolul VII.4) și către Comisia de etică (a se vedea Capitolul VIII);
- informarea investigatorilor (a se vedea subcapitolul VII.10);
- prezentarea de rapoarte anuale privind siguranța către ANMDM și Comisia de etică (a se vedea Capitolul VIII).

Art. 17. - Sponsorul trebuie să evalueze în permanență raportul beneficiu anticipat/risc previzibil al studiului clinic<sup>8</sup>, ceea ce include evaluarea continuă a siguranței MIC-urilor.

Art. 18. - În vederea asigurării conformității cu standardele de calitate necesare în fiecare etapă privind documentarea cazului, colectarea de date, validarea, evaluarea, arhivarea, raportarea și monitorizarea, sponsorul trebuie să prevadă sisteme și proceduri standard de operare scrise.

Art. 19. - În privința studiilor clinice efectuate cu medicamente de investigație clinică din categoria terapiilor avansate, ghidurile detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru terapii avansate furnizează recomandări specifice<sup>9</sup>.

Art. 20. - Delegarea sarcinilor nu elimină responsabilitatea finală a sponsorului sau a investigatorului privind efectuarea studiului clinic în conformitate cu legislația aplicabilă.

### **CAP. IV**

#### **RAPORTAREA EVENIMENTELOR ADVERSE GRAVE DE CĂTRE INVESTIGATOR CĂTRE SPONSOR**

##### **IV.1. Bază legală și scop**

Art. 21. - Art. 58 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 16(1) al Directivei 2001/20/CE, prevede următoarele:

<sup>8</sup> Art. 7 din HCS nr. 39/2006 Ghid privind BPSC, care transpune secțiunea 2.2 din ICH E6 – Buna practică în studiul clinic

<sup>9</sup> Eudra Lex, volumul 10.

„(1) Investigatorul trebuie să anunțe imediat sponsorului toate evenimentele adverse grave, cu excepția celor care sunt clasificate în protocol sau în broșura investigatorului în grupul celor care nu necesită o raportare imediată.

(2) Raportarea imediată trebuie să fie urmată de rapoarte scrise detaliate.

(3) În acest raport imediat, precum și în rapoartele ulterioare subiecții trebuie să fie identificați printr-un cod numeric unic.”

Art. 22. - Scopul acestei obligații este garantarea faptului că sponsorul dispune de informațiile necesare pentru evaluarea permanentă a raportului beneficiu/risc al studiului clinic, în conformitate cu dispozițiile art. 23 lit. a) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 3 alin. 2 lit. a) din Directiva 2001/20/CE.

## IV.2. Termenul Eveniment advers grav

### IV.2.1. Eveniment advers

Art. 23. - Termenul *eveniment advers* este definit în art. 21 lit. m) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 2 lit. m) din Directiva 2001/20/CE, după cum urmează:

„orice manifestare nocivă apărută la un pacient sau participant la un studiu clinic, căruia i s-a administrat un medicament și care nu are neapărat legătură cauzală cu acest tratament.”

Art. 24. - Prin urmare, un eveniment advers poate însemna orice semn (inclusiv un rezultat anormal al unor analize de laborator, de exemplu), simptom sau boală nefavorabile și nedorite, asociate temporar cu utilizarea unui medicament, chiar dacă sunt considerate sau nu a avea legătură cu acel medicament<sup>10</sup>.

### IV.2.2. Termenul Eveniment advers grav

Art. 25. - Un „eveniment advers grav” este definit în art. 21 lit. o) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 2 lit. o) din Directiva 2001/20/CE, după cum urmează:

„orice eveniment sau reacție adversă care, oricare ar fi doza, cauzează moartea, pune în pericol viața participantului, necesită o spitalizare sau o prelungire a spitalizării, provoacă o dizabilitate ori o incapacitate importantă sau durabilă ori este o anomalie sau o malformație congenitală.”

Art. 26. - Aceste caracteristici/consecințe trebuie avute în vedere la momentul apariției evenimentului; de exemplu, un eveniment care pune în pericol viața este un eveniment în cursul căruia subiectul s-a aflat în pericol să își piardă viața și nu un eveniment care, în mod ipotetic, dacă ar fi fost mai grav, ar fi putut provoca decesul.

Art. 27. - Unele evenimente medicale pot pune în pericol subiectul sau pot necesita o intervenție pentru prevenirea uneia dintre caracteristicile/consecințele menționate anterior; astfel de evenimente (denumite *evenimente medicale importante* în cele ce urmează) trebuie, la rândul lor, considerate ca fiind *grave*, conform definiției.

Art. 28. - Pentru a stabili dacă, în conformitate cu aceste criterii, un eveniment este *grav*, este necesară aplicarea unor raționamente medicale și științifice<sup>11</sup>.

## IV.3. Termene

Art. 29. - Investigatorul este obligat să raporteze imediat sponsorului toate evenimentele adverse grave, cu excepția celor menționate în protocol sau în broșura investigatorului (*BI*), ca neavând nevoie de raportare imediată<sup>12</sup>.

<sup>10</sup> Secțiunea 2.A.1 din Nota de recomandare ICH E2A.

<sup>11</sup> Exemplele sunt oferite în secțiunea 2.B din nota de recomandare ICH E2A.

#### **IV.3.1. Raportarea imediată și raportul de urmărire**

Art. 30. - Raportarea imediată trebuie să permită sponsorului luarea de măsuri adecvate pentru prevenirea posibilității de apariție a unor noi riscuri într-un studiu clinic. Prin urmare, investigatorul trebuie să realizeze raportarea imediată într-un termen foarte scurt care, în niciun caz, nu trebuie să depășească 24 de ore de la momentul în care investigatorul a luat cunoștință de apariția evenimentului advers grav.

Art. 31. - Raportul de urmărire trebuie să permită sponsorului să stabilească dacă evenimentul advers grav necesită o reevaluare a raportului beneficiu/risc al studiului clinic; în cazul în care raportul inițial nu furniza deja informații relevante.

#### **IV.3.2. Raportarea non - urgentă**

Art. 32. - În cazul în care raportarea imediată nu este necesară (a se vedea subcapitolul IV.3 de mai sus), investigatorul trebuie să raporteze în intervalul adecvat de timp, în funcție de caracteristicile specifice studiului și de evenimentul advers grav, precum și de eventualele recomandări din protocol sau din Broșura Investigatorului<sup>13</sup>.

#### **IV.4. Inițierea și încetarea raportării evenimentelor adverse grave către sponsor**

Art. 33. - (1) Investigatorul este responsabil pentru raportarea către sponsor a tuturor evenimentelor adverse grave apărute la subiecții tratați de el în cadrul studiului clinic.

(2) Sub rezerva existenței unor dispoziții contrare cuprinse în protocol, nu este necesar ca, după încheierea studiului, investigatorul să monitorizeze în mod activ subiecții pentru depistarea de evenimente adverse<sup>14</sup>.

Art. 34. - În cazul în care investigatorul ia cunoștință de apariția unor evenimente adverse grave la un subiect după încheierea tratamentului acestuia, acestea trebuie raportate sponsorului<sup>15</sup>.

### **CAPITOLUL V**

#### **RAPORTAREA DE CĂTRE INVESTIGATOR SPONSORULUI A EVENIMENTELOR ADVERSE NON-GRAVE ȘI/SAU A REZULTATELOR ANORMALE ALE ANALIZELOR DE LABORATOR**

Art. 35. - Art. 59 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 16 (2) din Directiva 2001/20/CE, prevede următoarele:

"Evenimentele adverse și/sau rezultatele anormale ale analizelor, definite în protocol ca fiind determinante pentru evaluarea siguranței, trebuie să fie aduse la cunoștință sponsorului conform cerințelor de raportare și în funcție de termenele specificate de protocol."

Art. 36. - În privința definiției evenimentului advers, se face trimitere la secțiunea IV.2.1.

### **CAPITOLUL VI**

#### **PĂSTRAREA ÎNREGISTRĂRIILOR DE CĂTRE SPONSOR**

---

<sup>12</sup> A se vedea și subcapitolele II.5 și II.6 din HCS nr. 22/2010, care transpun secțiunile 2.5 și 2.6 din ghidul detaliat CT-1.

<sup>13</sup> A se vedea nota de subsol nr. 13.

<sup>14</sup> Pentru medicamentele aparținând categoriei terapilor avansate există prevederi specifice în secțiunea 8 din ghidul detaliat *Detailed guidelines on good clinical practice specific to advanced therapy medicinal products* ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>15</sup> A se vedea secțiunea 3.E.3 din Nota de recomandare ICH E2A.

Art. 37. - Art. 61 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 16 (4), prima teză din Directiva 2001/20/CE, este formulat după cum urmează:

„Sponsorul trebuie să păstreze înregistrări detaliate ale tuturor evenimentelor adverse care îi sunt aduse la cunoștință de investigator sau investigatori”.

## **CAPITOLUL VII**

### **RAPORTAREA DE CĂTRE SPONSOR A REACȚIILOR ADVERSE GRAVE NEAȘTEPTATE SUSPECTATE**

#### **VII.1. Bază legală și scop**

Art. 38. - În art. 62 alin. (1), (2), (4) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 17 alin. (1) lit. a), b) și d) din Directiva 2001/20 CE, sunt prevăzute următoarele:

„(1) Sponsorul trebuie să se asigure că toate informațiile importante cu privire la reacțiile adverse grave neașteptate suspectate, care produc moartea sau amenință viața, sunt înregistrate și notificate cât mai repede posibil autorităților competente din toate țările interesate, precum și comisiei de etică, în maximum 7 zile din momentul în care sponsorul a luat cunoștință de acest caz și că informațiile relevante ulterioare sunt apoi comunicate într-un nou interval de 8 zile.

(2) Toate celelalte reacții adverse grave neașteptate suspectate trebuie să fie aduse la cunoștință autorităților competente interesate, precum și comisiei de etică, cât mai repede posibil, dar nu mai târziu de 15 zile de la data la care sponsorul a aflat prima dată despre eveniment.

(4) Sponsorul trebuie să îi informeze, de asemenea, pe toți investigatorii.”

Art. 39. - În art. 64 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 17 alin. (3) lit. a) din Directiva 2001/20/CE, sunt prevăzute următoarele:

"Agenția Națională a Medicamentului ia măsuri ca toate reacțiile adverse grave neașteptate suspectate la un medicament pentru investigație clinică, aduse în atenția sa, să fie introduse imediat într-o bază de date europeană la care au acces numai autoritățile competente ale statelor membre ale Uniunii Europene, Agenția Europeană a Medicamentului și Comisia Europeană".

Art. 40. - *Baza de date europeană* la care se face referire în art. 64 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 17 din Directiva 2001/20/CE, este Modulul de studii clinice al bazei de date Eudravigilance (*Eudravigilance Clinical Trials Module - EVCTM*)<sup>16</sup>.

Art. 41. - Obligația de raportare către ANMDM (fie în mod direct, fie indirect, prin intermediul modulului EVCTM, a se vedea subpunctul VII.4) are drept scop informarea ANMDM cu privire la RAGNS-uri și colectarea de informații referitoare la profilul de siguranță al unui MIC; acest fapt oferă ANMDM posibilitatea:

— evaluării și stabilirii, pe baza diferitelor RAGNS-uri raportate, a posibilității ca un MIC să prezinte un risc necunoscut pentru subiect; și

— luarea de măsuri pentru protejarea siguranței subiecților, dacă este cazul.

Art. 42. - Obligația de raportare către comisia de etică (a se vedea capitolul VIII) are drept scop informarea acesteia cu privire la RAGNS apărute pe teritoriul României.

Art. 43. - Obligația de informare a investigatorului (a se vedea subcapitolul VII.10) are drept scop aducerea la cunoștință investigatorului a problemelor de siguranță legate de RAGNS-urile identificate.

<sup>16</sup> <http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/index02.asp>

## VII.2. Reacții adverse grave neașteptate suspectate

### VII.2.1. Reacție adversă – legătura de cauzalitate

Art. 44. - Termenul de *reacție adversă* se definește conform art. 21 lit. n) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 2 lit. n) din Directiva 2001/20/CE, după cum urmează:

”orice răspuns nociv și nedorit la un medicament pentru investigație clinică, oricare ar fi doza administrată,,

Art. 45. - Definiția se referă totodată și la erorile de medicație și utilizările care nu sunt prevăzute în protocol, inclusiv la folosirea greșită și abuzivă a medicamentului.

Art. 46. - Definiția implică posibilitatea rezonabilă a existenței unei relații de cauzalitate între eveniment și MIC, ceea ce presupune existența unor dovezi sau argumente care sugerează o relație de cauzalitate.

Art. 47. - Un răspuns nociv și neintenționat la un MNI, care nu rezultă dintr-o posibilă interacțiune cu un MIC, nu constituie, prin definiție, o RAGNS (a se vedea și subpunctul VII.6); în vederea unor posibile măsuri de urmărire, se face trimitere la secțiunea VII.11.3.

### VII.2.2. Reacție adversă „gravă”

Art. 48. - În ceea ce privește criteriul de *gravitate*, se face trimitere la secțiunea IV.2.2.

### VII.2.3. Reacție adversă „neașteptată”

#### VII.2.3.1. Definiție

Art. 49. - art. 21 lit. p) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 2 lit. p) din Directiva 2001/20/CE, definește *reacția adversă neașteptată*, după cum urmează:

”o reacție adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informațiile despre medicament, de exemplu broșura investigatorului pentru un medicament pentru investigație clinică neautorizat ori rezumatul caracteristicilor produsului în cazul unui medicament autorizat.”

Art. 50. - În acest context, termenul *severitate* se utilizează pentru a descrie intensitatea unui eveniment specific; acesta trebuie înțeles ca diferit de termenul *grav*<sup>17</sup>.

Art. 51. - Rapoartele care aduc informații suplimentare importante cu privire la specificitatea, creșterea frecvenței de apariție sau severitatea unei reacții adverse grave cunoscute și deja documentate constituie evenimente neașteptate<sup>18</sup>.

#### VII.2.3.2. Informații de referință privind siguranța

Art. 52. - (1) Gradul de previzibilitate a unei reacții adverse este stabilit de către sponsor în informațiile de referință privind siguranța (*IRS*).

(2) Acest lucru trebuie realizat din perspectiva evenimentelor observate anterior și nu pe baza celor ce s-ar putea anticipa ținând cont de proprietățile farmacologice ale unui medicament<sup>19</sup>.

Art. 53. - (1) *IRS* sunt cuprinse în rezumatul caracteristicilor produsului (*RCP*) sau în Broșura investigatorului (*BI*)<sup>20</sup>.

(2) Scrisoarea de intenție depusă împreună cu cererea la ANMDM trebuie să facă trimitere la *IRS*<sup>21</sup>.

<sup>17</sup> Spre exemplificare, a se vedea secțiunea 2.B din Nota de recomandare ICH E2A.

<sup>18</sup> Spre exemplificare, a se vedea secțiunea 2.C.2 din Nota de recomandare ICH E2A.

<sup>19</sup> A se vedea secțiunea 2.C din Nota de recomandare ICH E2A.

<sup>20</sup> Pentru detalii, a se vedea subcapitolul II.6 din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunea 2.6 din ghidul detaliat CT-1.

Art. 54. - În cazul în care IRS sunt conținute de BI, aceasta din urmă trebuie să conțină o secțiune identificată în mod clar în acest sens și care trebuie să cuprindă informații cu privire la frecvența și natura reacțiilor adverse.

Art. 55. - În cazul în care MIC este autorizat pentru punere pe piață în mai multe state membre interesate cu RCP-uri diferite, sponsorul trebuie să aleagă drept IRS cel mai adecvat RCP din punctul de vedere al siguranței subiecților<sup>22</sup>.

Art. 56. - (1) Informațiile de referință privind siguranța pot suferi modificări pe parcursul realizării unui studiu clinic; aceasta reprezintă în mod caracteristic un amendament important<sup>23</sup>.

(2) În scopul raportării RAGNS, se aplică versiunea IRS de la momentul apariției RAGNS<sup>24</sup>; astfel, o modificare a IRS afectează numărul reacțiilor adverse care trebuie raportate drept RAGNS.

(3) În ceea ce privește IRS aplicabilă în scopul elaborării raportului anual privind siguranța, a se vedea capitolul VIII.

### **VII.3. Evaluarea gravității, a relației de cauzalitate și a gradului de previzibilitate**

Art. 57. - Sponsorul este responsabil de asigurarea raportării tuturor acelor evenimente adverse care, în mod cumulativ:

- prezintă posibilitatea rezonabilă a unei relații de cauzalitate cu un MIC (a se vedea secțiunea VII.2.1);
- sunt *grave* (a se vedea secțiunea VII.2.2); și
- sunt *neașteptate* (a se vedea secțiunea VII.2.3).

#### **VII.3.1. Gravitatea**

Art. 58. - În general, investigatorul care întocmește raportul este cel care apreciază dacă un eveniment este sau nu grav (a se vedea secțiunea IV.2.2).

#### **VII.3.2. Relația de cauzalitate**

Art. 59. - În general, investigatorul este cel care apreciază dacă există sau nu posibilitatea rezonabilă a unei relații de cauzalitate.

Art. 60. - (1) În cazul în care investigatorul care prezintă raportul nu furnizează nicio informație cu privire la relația de cauzalitate, sponsorul trebuie să îl consulte și să îl încurajeze să își exprime o opinie cu privire la acest aspect.

(2) Evaluarea cauzalității realizată de investigator nu trebuie modificată prin reîncadrarea reacției adverse într-o categorie inferioară de către sponsor.

(3) Dacă sponsorul nu este de acord cu rezultatul evaluării cauzalității stabilit de investigator, ambele opinii trebuie incluse în raport.

#### **VII.3.3. Gradul de previzibilitate**

Art. 61. - De regulă, sponsorul este cel care evaluează gradul de previzibilitate.

Art. 62. - *Gradul de previzibilitate* al unei reacții adverse grave se evaluează din perspectiva IRS (a se vedea secțiunea VII.2.3.2).

<sup>21</sup> Pentru detalii, a se vedea subcapitolul II.3 din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunea 2.3 din ghidul detaliat CT-1.

<sup>22</sup> A se vedea nota de subsol nr. 21.

<sup>23</sup> Pentru detalii, a se vedea subcapitolele III.3 și III.4 din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunile 3.3 și 3.4 din ghidul detaliat CT-1.

<sup>24</sup> A se vedea nota de subsol nr. 21.

Art. 63. - În cazul în care investigatorul care prezintă raportul a prezentat informații cu privire la gradul de previzibilitate, sponsorul trebuie să țină seama de aceste informații.

#### **VII.4. Raportarea RAGNS către ANMDM (în mod direct sau indirect, prin EVCTM)**

##### **VII.4.1. Introducere**

Art. 64. - Reacțiile adverse grave neașteptate suspectate (RAGNS) trebuie raportate ANMDM.

Art. 65. - În plus, aceste rapoarte trebuie introduse și în EVCTM.

Art. 66. - (1) Pe viitor, pentru simplificarea fluxurilor de lucru și evitarea dublei raportări în EVCTM, raportarea RAGNS către ANMDM trebuie efectuată prin EVCTM pentru toate RAGNS.

(2) În acest scop, capacitatea EVCTM se află în prezent într-un proces de optimizare conform subcapitolului IX.3, în vederea introducerii unor „funcționalități îmbunătățite”.

(3) După introducerea acestor funcționalități îmbunătățite, se va aplica o „prevedere definitivă de reglementare” (denumită în continuare prevedere definitivă) (a se vedea secțiunea VII.4.3), moment până la care, în perioada de tranziție, se aplică o „prevedere provizorie de reglementare” (denumită în continuare prevedere provizorie) (a se vedea secțiunea VII.4.2).

Art. 67. - După stabilirea de comun acord între Comisia Europeană, Agenția Europeană a Medicamentului (denumită *Agenția* în cele ce urmează) și autoritățile competente naționale, inclusiv ANMDM, Comisia Europeană va anunța în mod public adoptarea acestei prevederi definitive.

Art. 68. - În ceea ce privește raportarea către autoritățile competente naționale, inclusiv ANMDM, este necesară operarea unei distincții între raportarea directă și cea indirectă:

— *raportarea directă*: sponsorul raportează în mod direct RAGNS, sub forma unui raport individual de siguranță (*individual case safety report*, denumit *ICSR* în cele ce urmează) către autoritatea competentă națională din statul membru relevant (pentru România ANMDM)<sup>25</sup>;

— *raportarea indirectă/raportarea indirectă prin EVCTM*: sponsorul raportează RAGNS sub forma unui ICSR prin intermediul EVCTM către autoritatea competentă națională din statul membru relevant (pentru România ANMDM)<sup>26</sup>.

##### **VII.4.2. RAGNS de raportat și modalitățile de raportare (prevederea provizorie)**

Art. 69. - Prevederea provizorie (a se vedea secțiunea VII.4.1) pentru raportarea RAGNS către autoritățile competente naționale inclusiv ANMDM constă din următoarele:

###### **VII. 4.2.1. RAGNS de raportat (prevederea provizorie )**

Art. 70. - Sponsorul unui studiu clinic realizat cel puțin într-un Stat Membru trebuie să raporteze următoarele RAGNS:

— toate RAGNS survenite în cadrul studiului clinic respectiv, indiferent dacă acestea au apărut într-un centru de investigație clinică dintr-un Stat Membru sau într-un centru de investigație clinică dintr-o țară terță implicată;

— toate RAGNS asociate aceleiași substanțe active (indiferent de forma farmaceutică și de concentrația sau de indicația investigată) utilizate în cadrul unui studiu clinic realizat exclusiv într-o țară terță sau exclusiv într-un alt Stat Membru, în cazul în care studiul clinic respectiv este:

— sponsorizat de același sponsor; sau

<sup>25</sup> Pentru detalii privind statul membru „relevant”, a se vedea mai jos.

<sup>26</sup> A se vedea nota de subsol nr. 26.



— sponsorizat de un alt sponsor care fie face parte din aceeași societate-mamă, fie dezvoltă un medicament în comun cu sponsorul respectiv, pe baza unui contract oficial<sup>27</sup>.

#### **VII.4.2.2. Modalități de raportare (prevederea provizorie)**

Art. 71. - În cadrul prevederii provizorii, modalitățile de raportare sunt următoarele:

a) Raportarea către ANMDM<sup>28</sup>:

— RAGNS la care se face referire la secțiunea VII.4.2.1, prima liniuță, se raportează ANMDM dacă studiul clinic este autorizat de ANMDM;

— RAGNS la care se face referire la secțiunea VII.4.2.1, a doua liniuță, se raportează ANMDM dacă ANMDM a autorizat studiul clinic cu aceeași substanță.

Art. 72. - Raportarea RAGNS către ANMDM începe odată cu autorizarea studiului clinic de către ANMDM<sup>29</sup> și se sfârșește odată cu finalizarea tratamentului aplicat tuturor subiecților înrolați în România.

b) Introducerea datelor în EVCTM:

Art. 73. - (1) ANMDM este responsabilă pentru asigurarea introducerii în modulul EVCTM a RAGNS care i-au fost raportate, conform prevederilor prezentei secțiuni

(2) Autoritățile competente naționale pot:

— avea obligația de a introduce date în EVCTM;

— prevedea o raportare indirectă; sau

— lăsa libertate de alegere sponsorului între raportarea indirectă și cea directă.

(3) În România, raportarea RAGNS se realizează conform regulilor de raportare electronică publicate pe website-ul Eudravigilance

([http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/docs/20101210\\_Romania\\_SUSAR.pdf](http://eudravigilance.ema.europa.eu/human/docs/20101210_Romania_SUSAR.pdf))

Art. 74. - În cazul în care RAGNS s-au înregistrat într-o țară terță, iar studiul clinic respectiv se desfășoară și în UE, sponsorul trebuie să raporteze indirect prin EVCTM sau să aleagă orice stat membru în care autoritatea națională competentă are obligația de a introduce date în EVCTM și în care autoritatea națională competentă respectivă a autorizat studiul clinic.

Art. 75. - În cazul în care studiul clinic este realizat exclusiv într-o țară terță, iar RAGNS sunt raportate autorității naționale competente a unui stat membru (a se vedea secțiunea VII.4.2.1, a doua liniuță), sponsorul trebuie să raporteze indirect prin EVCTM sau să aleagă orice stat membru în care autoritatea națională competentă are obligația de a introduce date în EVCTM și în care autoritatea națională competentă respectivă a autorizat studiul clinic realizat în UE.

Art. 76. - Totodată trebuie raportate și RAGNS identificate după închiderea studiului<sup>30</sup>; această raportare se efectuează în mod indirect, prin intermediul modulului EVCTM.

#### **VII.4.3. RAGNS de raportat și modalitățile de raportare (prevederea definitivă)**

Art. 77. - Prevederea definitivă (a se vedea secțiunea VII.4.1) pentru raportarea RAGNS constă din următoarele:

<sup>27</sup> Furnizarea MIC sau a informațiilor privind aspecte de siguranță către un viitor posibil deținător de autorizație de punere pe piață nu trebuie considerată dezvoltare în comun.

<sup>28</sup> Lista de adrese și baze de date privind autoritățile competente naționale este disponibilă aici:

[http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/human-use/clinical-trials/index_en.htm)

<sup>29</sup> Pentru RAGNS survenite înainte de autorizare, a se vedea secțiunea II.1.4.2 din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunea 2.1.4.2 din ghidul detaliat CT-1.

<sup>30</sup> În privința noțiunii „închiderea studiului”, a se vedea capitolul IV din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunea 4 din ghidul detaliat CT-1.

**VII.4.3.1. RAGNS de raportat (prevederea definitivă)**

Art. 78. - Sponsorul unui studiu clinic realizat în cel puțin un stat membru trebuie să raporteze următoarele RAGNS:

— toate RAGNS survenite în cadrul studiului clinic respectiv, indiferent dacă acestea au apărut într-un centru dintr-un stat membru sau dintr-o țară terță implicată; și

— toate RAGNS asociate aceleiași substanțe active (indiferent de forma farmaceutică și de concentrația sau de indicația investigată) utilizate în cadrul unui studiu clinic realizat exclusiv într-o țară terță, dacă studiul clinic respectiv este:

— sponsorizat de același sponsor; sau

— sponsorizat de un alt sponsor care fie face parte din aceeași societate-mamă, fie dezvoltă un medicament în comun cu sponsorul respectiv, pe baza unui contract oficial<sup>31</sup>.

**VII.4.3.2. Modalități de raportare (prevederea definitivă)**

Art. 79. - Reacțiile adverse grave neașteptate suspectate care trebuie raportate în conformitate cu prevederile secțiunii VII.4.3.1 se raportează indirect, prin intermediul EVCTM, autorităților naționale competente din toate statele membre în cauză inclusiv ANMDM.

Art. 80. – (1) Este posibil ca sponsorii să nu dispună de resursele și experiența necesare realizării raportării indirecte;

(2) În consecință, sponsorul poate delega raportarea indirectă unei alte persoane; de exemplu, în cazul în care este implicat un partener comercial (de exemplu, deținătorul autorizației de punere pe piață a MIC), raportarea indirectă poate fi delegată acestuia<sup>32</sup>.

Art. 81. – (1) Totodată, trebuie raportate și RAGNS identificate după închiderea studiului<sup>33</sup>.

(2) Această raportare se efectuează în mod indirect, prin intermediul modulului EVCTM.

**VII.5. Raportarea RAGNS către Comisia de etică**

Art. 82. - Comisia de etică nu are acces la EVCTM<sup>34</sup>.

Art. 83. – (1) Sponsorii trebuie să raporteze Comisiei Naționale de Etică emitente a „opinii unice”, în conformitate cu art. 32 și 33 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 7 din Directiva 2001/20/CE, toate RAGNS survenite în cadrul studiului clinic în cauză, dacă aceste RAGNS apar pe teritoriul României.

(2) Se solicită ca toate RAGNS din alte state membre și, dacă este cazul, din țări terțe, să fie raportate periodic la cel puțin fiecare 6 luni, sub formă de listă însoțită de un scurt raport al sponsorului care să evidențieze punctele principale de interes; aceste rapoarte periodice trebuie să conțină numai RAGNS raportate în perioada acoperită de raport. O copie a raportului trebuie trimisă autorității competente implicate.

Art. 84. - Se recomandă ca ANMDM și Comisia Națională de Etică să coopereze îndeaproape, atunci când este necesar, în ceea ce privește aspectele legate de siguranța subiecților.

**VII.6. Reacții adverse care nu trebuie raportate ca RAGNS**

Art. 85. - Subcapitolele VII.4 și VII.5 conțin o listă completă a RAGNS care trebuie raportate. Mai precis, nu este necesar ca sponsorul să raporteze ca RAGNS următoarele:

<sup>31</sup> A se vedea nota de subsol nr. 28.

<sup>32</sup> A se vedea secțiunea 5.1 din formularul de cerere pentru studii clinice ([http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

<sup>33</sup> A se vedea nota de subsol nr. 31.

<sup>34</sup> Art. 64 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 17 alin. (3) lit. a) din Directiva 2001/20/CE.

— reacțiile adverse care nu sunt asociate unui MIC, ci unui MNI administrat subiectului și care nu interacționează cu MIC (a se vedea secțiunea VII.2.1);

— RAGNS survenite în cadrul unui studiu clinic realizat (parțial sau exclusiv) în UE, pentru care nu este sponsor; aceste RAGNS pot intra în atenția sponsorului prin intermediul unor rapoarte individuale, publicații (de exemplu, literatură academică) sau prin intermediul autorităților de reglementare<sup>35</sup>;

— reacțiile adverse apărute într-o țară terță, în afara studiului clinic și care se asociază unui medicament aflat pe piața țării respective, dar care în UE este utilizat exclusiv ca MIC.

Art. 86. - În schimb, aceste cazuri fac obiectul unor rapoarte, altele decât rapoartele privind RAGNS, precum și al unor măsuri de urmărire (a se vedea secțiunile VII.11.3 și VII.11.4).

Art. 87. - În astfel de cazuri, regulile de farmacovigilență rămân neaplicabile (a se vedea Capitolul II).

## **VII.7. Termene de raportare a informațiilor relevante privind RAGNS letale sau care pun viața în pericol**

### **VII.7.1. Raportarea „informațiilor relevante”**

Art. 88. - Sponsorul trebuie să raporteze toate informațiile „relevante”, adică informațiile necesare pentru:

— verificarea justificării în continuare a riscurilor previzibile prin beneficiile anticipate în plan terapeutic și în folosul sănătății publice; și

— prelucrarea raportului din punct de vedere administrativ.

Art. 89. - În vederea identificării informațiilor relevante și a celor nerelevante, trebuie aplicate atât raționamente medicale, cât și științifice.

Art. 90. - În special, noile informații administrative care pot afecta gestionarea cazului trebuie considerate drept „relevante”; un exemplu îl constituie informațiile care contribuie la depistarea eventualelor dubluri (de exemplu, sponsorul poate să fi luat cunoștință de noi informații privind identificarea cazului - care este posibil să fi fost utilizate în raportări precedente).

Art. 91. - Se poate întâmpla ca, după raportarea inițială, să se constate că evenimentul nu se califică de fapt ca RAGNS, ca de exemplu din cauza absenței unei relații de cauzalitate, a gravității sau a previzibilității (aspect denumit *reclasificare* în cele ce urmează); reclasificările trebuie considerate informații relevante.

Art. 92. - Informațiile nerelevante sunt, de exemplu, modificările minore ale datelor sau rectificările erorilor tipografice din versiunea precedentă de caz.

### **VII.7.2. Termene, începerea raportării**

Art. 93. - În aplicarea normelor privind raportarea informațiilor relevante în termenele prevăzute, se respectă următoarele prevederi:

Art. 94. - Perioada de raportare inițială urgentă (ziua 0 = Zi 0) începe imediat ce sponsorul primește informațiile care conțin criteriile minime de raportare<sup>36</sup>.

Art. 95. - În ceea ce privește RAGNS letale sau care pun viața în pericol, sponsorul trebuie să raporteze cel puțin informațiile minime, cât mai curând posibil și, în orice caz, cel târziu în șapte zile de la momentul la care a luat cunoștință de cazul respectiv.

<sup>35</sup> Raportarea acestor RAGNS ar conduce la dublarea datelor introduse întrucât, într-un sistem funcțional, ar fi oricum raportate.

<sup>36</sup> În cazul în care sarcina a fost delegată unei alte persoane, data primirii de către persoana respectivă va reprezenta data începerii raportării.

Art. 96. - În cazul în care raportul inițial este incomplet, de exemplu, dacă sponsorul nu a furnizat toate informațiile/evaluările în termen de șapte zile, acesta trebuie să prezinte un raport complet, realizat pe baza informațiilor inițiale, într-un interval suplimentar de opt zile; în acest caz, data primirii nu trebuie să se modifice în ceea ce privește raportul inițial<sup>37</sup>.

Art. 97. - În cazul în care sponsorul primește noi informații importante cu privire la un caz deja raportat, perioada de raportare începe din nou de la ziua zero, adică de la data primirii noilor informații; aceste informații trebuie prezentate sub forma unui raport de urmărire, în termen de 15 zile<sup>38</sup>.

Art. 98. - Din informațiile minime fac parte cel puțin, toate elementele următoare:

- numărul EudraCT valid (dacă este cazul)<sup>39</sup>;
- numărul alocat studiului de către sponsor<sup>40</sup>;
- un subiect codificat identificabil<sup>41</sup>;
- un raportor identificabil<sup>42</sup>;
- o reacție adversă gravă neașteptată suspectată (RAGNS)<sup>43</sup>;
- un MIC suspectat (inclusiv numele de cod al substanței active)<sup>44</sup>;
- o evaluare a relației de cauzalitate<sup>45</sup>.

Art. 99. - În plus, în vederea prelucrării electronice adecvate a raportului, trebuie furnizate următoarele informații administrative:

- numărul de identificare al raportului de siguranță<sup>46</sup>;
- data primirii informațiilor inițiale de la sursa primară<sup>47</sup>;
- data primirii celor mai recente informații<sup>48</sup>;
- numărul unic internațional de identificare a cazului<sup>49</sup>;
- codul de identificare al expeditorului raportului<sup>50</sup>.

Art. 100. - Pentru detalii privind formatul și structura informațiilor, a se vedea subcapitolul VII.9.

## VII.8. Termene aplicabile pentru RAGNS non-letale și care nu pun viața în pericol

Art. 101. - RAGNS non-letale și care nu pun viața în pericol se raportează în termen de 15 zile.

Art. 102. – (1) Pot exista cazuri în care o RAGNS se dovedește letală sau cu potențial de a pune viața în pericol, în ciuda considerării sale inițiale ca non-letală sau fără potențial de a pune viața în pericol.

<sup>37</sup> În cazul transmiterii electronice a ICSR, aceasta înseamnă că data specificată la rubrica A.1.6 „Data primirii” din ICH E2B(R2) trebuie să fie aceeași cu data specificată la rubrica A.1.7 „Data primirii” din ICH E2B(R2).

<sup>38</sup> În cazul transmiterii electronice a ICSR, aceasta înseamnă că data specificată la rubrica A.1.6 „Data primirii” din ICH E2B(R2) trebuie să fie aceeași cu data primirii raportului inițial. La rubrica A.1.7 „Data primirii” din ICH E2B(R2), trebuie să se indice data la care sponsorul a primit noi informații importante asupra cazului.

<sup>39</sup> Pentru transmiterea electronică se include la rubrica A.2.3.1 din ICH E2B(R2).

<sup>40</sup> Pentru transmiterea electronică se include la rubrica A.2.3.2 din ICH E2B(R2).

<sup>41</sup> Pentru transmiterea electronică se include în secțiunea B.1 din ICH E2B(R2).

<sup>42</sup> Pentru transmiterea electronică se include secțiunea A.2 din ICH E2B(R2).

<sup>43</sup> Pentru transmiterea electronică se include în secțiunea B.2 din ICH E2B(R2).

<sup>44</sup> Pentru transmiterea electronică se include în secțiunea B.4 din ICH E2B(R2).

<sup>45</sup> Pentru transmiterea electronică se include în secțiunea B.4.k.18 din ICH E2B(R2).

<sup>46</sup> Pentru transmiterea electronică se include la rubrica A.1.0.1 din ICH E2B(R2).

<sup>47</sup> Pentru transmiterea electronică se include la rubrica A.1.6 din ICH E2B(R2).

<sup>48</sup> Pentru transmiterea electronică se include la rubrica A.1.7 din ICH E2B(R2).

<sup>49</sup> Pentru transmiterea electronică se include la rubrica A.1.10 din ICH E2B(R2).

<sup>50</sup> Pentru transmiterea electronică se include la rubrica A.3.1.2 din ICH E2B(R2).

(2) RAGNS non-letale sau care nu pun viața în pericol trebuie raportate cât mai curând posibil, însă în termen de 15 zile.

(3) Raportul de urmărire al RAGNS letală sau care pune viața în pericol trebuie efectuat cât mai curând posibil, însă în cel mult șapte zile de la aflarea informației potrivit căreia reacția este considerată letală sau cu potențial de a pune viața în pericol.

(4) În ceea ce privește raportul de urmărire, a se vedea secțiunea VII.7.2.

Art. 103. - În cazul în care o RAGNS se dovedește letală sau cu potențial de a pune viața în pericol, în ciuda faptului că, inițial, nu se considerase astfel, iar raportul inițial nu a fost încă transmis, este necesară întocmirea unui raport combinat.

## VII.9. Formatul raportului

### VII.9.1. În cazul raportării indirecte

Art. 104. - În privința detaliilor unui raport de siguranță individual (*individual case safety report - ICSR*) pentru raportarea indirectă prin intermediul EVCTM, se face trimitere la următoarele documente:

— versiunea actuală a ghidului ICH E2B privind gestionarea datelor de siguranță clinică: elemente pentru transmiterea rapoartelor de siguranță individuale [denumit *ICH E2B (R2)* în cele ce urmează]<sup>51</sup>;

— versiunea actuală a *Notei de recomandare EudraVigilance pentru medicamente de uz uman – prelucrarea mesajelor privind siguranța și a rapoartelor de siguranță individuale (ICSR)*<sup>52</sup>.

Art. 105. - Trebuie subliniate următoarele:

— înainte de completarea formularului de cerere pentru autorizarea desfășurării studiilor clinice<sup>53</sup>, sponsorul trebuie să furnizeze informații cu privire la MIC în dicționarul de medicamente EudraVigilance [*EudraVigilance Medicinal Product Dictionary = EVMPD*]<sup>54</sup>, <sup>55</sup>;

— în câmpurile destinate editării de text, datele se introduc în limba engleză;

— EVCTM acceptă numai rapoartele care respectă normele de validare<sup>56</sup>;

— datele din câmpurile codificate trebuie să conțină termeni, formate și standarde agreate la nivel internațional pentru aplicarea regulilor de farmacovigilență.

Art. 106. - În ceea ce privește inițialele sau numele persoanelor, în cazul în care sunt cunoscute de expeditor, dar nu pot fi raportate din cauza cerințelor privind protecția datelor cu caracter personal, acest lucru trebuie subliniat în raport<sup>57</sup>.

<sup>51</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/articolul/efficacy-guidelines.html>

<sup>52</sup> Doc. Ref. EMEA/H/20665/04/revizuirea finală nr. 2 din 15 octombrie 2010 ([http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000199.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800250b3)).

<sup>53</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

<sup>54</sup> Pentru standardizarea informațiilor între cererile pentru autorizarea studiilor clinice și RAGNS aferente raportate autorităților competente, va fi pusă la dispoziția publicului o listă cu toate substanțele active introduse în Dicționarul de medicamente EudraVigilance, inclusiv codurile substanțelor aflate în dezvoltare, spre utilizare la completarea, în câmpurile relevante din EudraCT, a formularului de cerere pentru studii clinice.

<sup>55</sup> Agenția va pune la dispoziția sponsorilor care întâmpină dificultăți în accesarea sau introducerea de informații în EVMPD o „funcție de asistență”

<sup>56</sup> A se vedea Nota de recomandare Eudravigilance pentru medicamente de uz uman – prelucrarea mesajelor privind siguranța și a rapoartelor de siguranță individuale (ICSR), Doc. Ref. EMEA/H/20665/04/Revizuirea finală nr. 2 din 15 octombrie 2010

<sup>57</sup> În ceea ce privește rubricile din ICH E2B, câmpul trebuie completat cu „CONFIDENȚIAL”.

### VII.9.2. În cazul raportării directe

Art. 107. - Pentru a da posibilitatea ANMDM să introducă datele în EVCTM, informațiile trebuie structurate în același mod ca și în cazul raportării indirecte.

Art. 108. - Această prevedere se aplică și pe durata funcționării prevederii provizorii la care se face referire la secțiunea VII.4.2.

### VII.10. Informarea investigatorului

Art. 109. - Art. 62 (4) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 17 (1) lit. d) din Directiva 2001/20/CE, prevede că „Sponsorul trebuie să îi informeze, de asemenea, pe toți investigatorii”.

Art. 110. - (1) Informațiile trebuie să fie concise și practice.

(2) Prin urmare, ori de câte ori este posibil, informațiile privind RAGNS trebuie centralizate într-o listă a RAGNS pe perioade, în funcție de natura proiectului de cercetare/dezvoltare clinică și volumul de RAGNS generate, această listă trebuind să fie însoțită de un scurt rezumat al evoluției profilului de siguranță al MIC.

Art. 111. - În ceea ce privește alocarea tratamentului în studii de tip orb (blinded), a se vedea secțiunea VII.11.1.

### VII.11. Alte aspecte

#### VII.11.1. Deschiderea codului de alocare a tratamentului<sup>58</sup>

Art. 112. - În general, sponsorul trebuie să raporteze ANMDM (fie direct, fie indirect, prin EVCTM – a se vedea subcapitolul VII.4), precum și Comisiei de etică (a se vedea subcapitolul VII.5), numai RAGNS la care se deschide codul de alocarea a tratamentului pentru subiectul respectiv (unblinded).

Art. 113. - Investigatorii (a se vedea subcapitolul VII.10) trebuie să primească numai informații de tip „orb”, cu excepția cazului în care deschiderea codurilor este considerată necesară din motive de siguranță<sup>59</sup>.

Art. 114. - Investigatorul trebuie să deschidă codul de alocare a tratamentului în cursul unui studiu clinic numai dacă acest fapt este relevant pentru siguranța subiectului.

Art. 115. – (1) În ceea ce privește sponsorul, în situația în care un eveniment poate constitui o RAGNS, acesta trebuie să deschidă codul numai pentru subiectul în cauză.

(2) Informațiile trebuie să rămână în continuare de tip „orb” față de persoanele responsabile de desfășurarea studiului (precum persoanele răspunzătoare de gestionare, monitori, investigatori) și de cele responsabile pentru analiza datelor și interpretarea rezultatelor la finalul studiului, ca de exemplu față de personalul pentru biometrie.

(3) Informațiile decodificate (unblinded) trebuie să fie accesibile exclusiv persoanelor care trebuie să se implice în raportarea de siguranță către ANMDM (fie direct, fie indirect, prin EVCTM), comisiile de etică și comisiile de monitorizare a datelor de siguranță (CMDS)<sup>60</sup> sau persoanelor care efectuează evaluări curente privind siguranța pe durata studiului.

Art. 116. – (1) Cu toate acestea, pentru studiile clinice efectuate în boli cu nivel mare de morbiditate sau mortalitate, în care obiectivele finale de eficacitate ar putea fi și RAGNS, sau în cazul în care obiectivul de eficacitate al unui studiu clinic îl reprezintă mortalitatea sau un alt

<sup>58</sup> A se vedea și secțiunea 3.D din nota de recomandare ICH E2A.

<sup>59</sup> Mai multe informații aveți la dispoziție în secțiunea 3.D din nota de recomandare ICH E2A.

<sup>60</sup> În ceea ce privește CMDS, consultați și recomandarea Agenției Europene a Medicamentului privind comitetele de monitorizare a datelor, Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/5872/03 Corr (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/ewp/587203en.pdf>).

rezultat „grav” (care poate fi eventual raportat drept RAGNS), integritatea studiului poate fi compromisă dacă codul este deschis în mod sistematic.

(2) În aceste condiții și în alte condiții similare, în cursul procesului de autorizare sponsorul trebuie să ajungă la un acord cu privire la evenimentele grave care urmează a fi clasificate ca fiind asociate bolii și care nu vor fi supuse deschiderii sistematice a codului și raportării în regim de urgență<sup>61</sup>.

Art. 117. - Pentru astfel de studii, sponsorilor li se recomandă cu tărie să numească o Comisie de Monitorizare a Datelor de Siguranță (CMDS) independentă care să analizeze periodic datele de siguranță ale studiului aflat în desfășurare și care, atunci când este necesar, să recomande sponsorului continuarea, modificarea sau închiderea studiului; componența și funcționarea CMDS trebuie descrise în protocol.

Art. 118. – (1) În toate cazurile, în urma deschiderii codului de alocare a tratamentului, dacă evenimentul se dovedește a fi o RAGNS (de exemplu, în privința previzibilității), se aplică regulile de raportare a RAGNS (a se vedea secțiunile de mai sus).

(2) Pentru cazurile în care caracteristicile de RAGNS se manifestă doar după închiderea studiului, se face referire la subcapitolul VII.4.

#### **VII.11.2. RAGNS asociate medicamentului comparator activ sau placebo**

Art. 119. – (1) Medicamentele comparatoare și placebo constituie MIC<sup>62</sup> și, prin urmare, RAGNS asociate unui medicament comparator trebuie să respecte aceleași reguli de raportare aplicabile MIC testat.

(2) De obicei, evenimentele asociate cu placebo nu vor îndeplini criteriile pentru clasificarea ca RAGNS și deci nici pe cele de raportare în regim de urgență; cu toate acestea, sponsorul trebuie să raporteze cazurile în care RAGNS se asociază cu placebo (de exemplu în cazul reacției determinate de un excipient sau de o impuritate)<sup>63</sup>.

#### **VII.11.3. Reacții adverse asociate MNI**

Art. 120. - O reacție adversă gravă care nu este asociată unui MIC, ci unui MNI, nu reprezintă RAGNS și nu trebuie raportată ca atare (a se vedea secțiunea VII.2.1).

Art. 121. - Cu toate că obligațiile legale conținute în regulile de farmacovigilență stabilite în Legea nr. 95/2006 și în Regulamentul (CE) nr. 726/2004 nu se aplică pentru reacțiile adverse la MIC sau MNI (a se vedea Capitolul II), în cazul în care MNI este un medicament autorizat, investigatorilor și sponsorilor li se recomandă să raporteze reacțiile adverse suspectate asociate unui MNI către ANMDM sau către deținătorul autorizației de punere pe piață.

#### **VII.11.4. Aspecte de siguranță care nu intră sub incidența definiției RAGNS – alte măsuri**

Art. 122. - În cursul desfășurării unui studiu clinic pot apărea evenimente care nu corespund definiției RAGNS și, deci, nu se supun obligatoriu regulilor de raportare pentru RAGNS, deși pot fi relevante din punctul de vedere al siguranței subiecților; a se vedea următoarele exemple<sup>64</sup>:

—evenimente noi legate de desfășurarea unui studiu sau de dezvoltarea unui MIC care pot afecta siguranța subiecților, precum:

<sup>61</sup> A se vedea subcapitolul II.5 din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunea 2.5 din ghidul detaliat CT-1.

<sup>62</sup> Art. 21 lit. d) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 2 lit. d) din Directiva 2001/20/CE.

<sup>63</sup> Componentul suspectat din placebo trebuie specificat la rubrica B.4.k.2.2, „Denumirea substanței active”, din ICH E2B(R2).

<sup>64</sup> Spre exemplificare, a se vedea secțiunea 3.A.2 din nota de recomandare ICH E2A.

- un eveniment advers grav posibil asociat cu procedurile de studiu și care poate modifica desfășurarea acestuia;
  - un risc important pentru subiecți, de exemplu, lipsa de eficacitate a unui MIC utilizat în tratamentul unei boli care pune viața în pericol;
  - o concluzie importantă privind siguranța, la care s-a ajuns în urma unui studiu la animale recent finalizat (de exemplu, carcinogenitatea);
  - întreruperea temporară a unui studiu din motive de siguranță, în cazul în care studiul este realizat cu aceleași medicamente de investigație clinică, într-o altă țară, de către același sponsor;
- recomandările CMDs, dacă există și sunt relevante pentru siguranța subiecților;
- în cazul medicamentelor de investigație clinică pentru terapii avansate, informațiile relevante în materie de siguranță cu privire la modul de obținere sau la donator.

Art. 123. - Aceste evenimente/observații nu trebuie raportate ca RAGNS, însă ar putea necesita adoptarea altor măsuri, precum:

- măsuri urgente de siguranță și notificarea acestora (art. 45 lit. b) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 10 lit. b) din Directiva 2001/20/CE; a se vedea, de asemenea, subcapitolul III.9 din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunea 3.9 din ghidul detaliat CT-1);
- amendamente importante (art. 45 lit. a) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 10 lit. a) din Directiva 2001/20/CE; a se vedea, de asemenea, subcapitolul III.7 din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunea 3.7 din ghidul detaliat CT-1), sau
- închiderea prematură a studiului (art. 45 lit. c) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 10 lit. c) din Directiva 2001/20/CE; a se vedea, de asemenea, secțiunea IV.2.2 din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunea 4.2.2 din ghidul detaliat CT-1).

Art. 124. - De asemenea, se recomandă ca sponsorul să informeze ANMDM și comisia de etică cu privire la aspectele de siguranță care ar putea determina modificări concrete ale raportului beneficiu/risc al unui MIC, dar care nu se încadrează pe lista măsurilor sus-menționate.

## CAPITOLUL VIII

### RAPORTAREA ANUALĂ PRIVIND SIGURANȚA REALIZATĂ DE SPONSOR CĂTRE ANMDM ȘI COMISIA DE ETICĂ

Art. 125. - Art. 63 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 17 (2) din Directiva 2001/20/CE, prevede următoarele:

„O dată pe an pe timpul întregii durate a studiului clinic, sponsorul trebuie să furnizeze Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale și comisiei de etică o listă cu toate reacțiile adverse grave suspectate, survenite în această perioadă, precum și un raport cu privire la siguranța participanților.”

Art. 126. - Raportul este adresat ANMDM și Comisiei de Etică.

Art. 127. - Raportul trebuie prezentat ANMDM și Comisiei de Etică numai în cazul în care tratamentul subiecților este încă în desfășurare în România<sup>65</sup>.

Art. 128. - (1) În ceea ce privește detaliile referitoare la raportarea anuală privind siguranța, inclusiv regulile referitoare la deschiderea codului, se face referire la ghidul *ICH Topic E2F – Development Safety Update Report, DSUR* - Raport actualizat privind siguranța unui medicament în dezvoltare<sup>66</sup> (denumit în cele ce urmează *Nota de recomandare ICH E2F*).

<sup>65</sup> A se vedea secțiunea 2.3 din nota de recomandare ICH E2F.

<sup>66</sup> [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)



(2) Conferința internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru autorizarea medicamentelor de uz uman (ICH) a publicat „modele de DSUR”.

(3) Aceste „modele de DSUR” iau în considerare diferitele nivele de dezvoltare (cunoaștere) a unui medicament, depinzând de deținerea sau nu de către sponsor a unei autorizații de punere pe piață pentru acel medicament<sup>67</sup>.

Art. 129. - Raportul trebuie să conțină, într-o anexă, IRS valabile la începutul perioadei de raportare (a se vedea secțiunea VII.2.3.2; a se vedea și secțiunile 2.6 și 3.20 din Nota de recomandare ICH E2F).

Art. 130. - Informațiile de referință privind siguranța, valabile la data începerii perioadei de raportare, servesc drept IRS pe parcursul întregii perioade de raportare<sup>68</sup>.

Art. 131. – (1) În cazul în care, în timpul perioadei de raportare, apar modificări importante ale IRS, acestea trebuie menționate în raportul anual privind siguranța<sup>69</sup>, <sup>70</sup>.

(2) Totodată, în astfel de cazuri, pe lângă IRS valabile la începutul perioadei de raportare (a se vedea mai sus) trebuie prezentate și IRS revizuite, sub forma unei anexe la raport<sup>71</sup>.

(3) În pofida modificării, informațiile de referință privind siguranța valabile la începutul perioadei de raportare servesc drept IRS pe parcursul întregii perioade de raportare<sup>72</sup>.

## CAPITOLUL IX

### FUNCȚIONALITĂȚILE EVCTM

#### IX.1. Introducere

Art. 132. - EVCTM servește următoarelor scopuri:

— prezentarea unei vederi de ansamblu a RAGNS relevante pentru supravegherea studiilor clinice la nivelul UE, dar și în fiecare stat membru, inclusiv România;

— facilitarea raportării către autoritățile naționale competente, inclusiv ANMDM în mod indirect, în special în cazul studiilor multinaționale;

— facilitarea comunicării RAGNS între autoritățile naționale competente, inclusiv ANMDM, Comisia Europeană și Agenția Europeană a Medicamentului.

Art. 133. - Datele conținute în EVCTM sunt accesibile exclusiv autorităților naționale competente, inclusiv ANMDM, Agenției Europene a Medicamentului și Comisiei Europene<sup>73</sup>.

Art. 134. - EVCTM se bazează pe liste cu posibilități de alegere, meniuri tip cascadă și dicționare sau texte și coduri generate automat; se recunoaște faptul că nu vor fi disponibile dicționare în toate limbile oficiale și că, inițial, acestea pot exista doar în limba engleză; traduceri dicționarelor vor fi utilizate doar în situația în care autorii acestora vor pune la dispoziție versiuni complete și actuale.

#### IX.2. Funcționalități de bază

Art. 135. - Funcționalitățile de bază ale EVCTM permit:

— raportarea indirectă, pe baza versiunii actuale a formatelor agreeate la nivel internațional;

<sup>67</sup> <http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/article/efficacy-guidelines.html>

<sup>68</sup> A se vedea secțiunea 2.6 din Nota de recomandare ICH E2F.

<sup>69</sup> A se vedea secțiunea 3.4 din nota de recomandare ICH E2F.

<sup>70</sup> Acestea sunt, de regulă, și amendamente importante; a se vedea secțiunea III.4.3.b din HCS nr. 22/2010, care transpune secțiunea 3.4.3.b din ghidul detaliat CT-1.

<sup>71</sup> A se vedea nota de subsol nr. 69.

<sup>72</sup> Aceasta înseamnă că IRS folosite drept bază în raportul anual nu pot fi identice cu noile IRS care constituie baza raportării informațiilor privind RAGNS (a se vedea secțiunea VII.2.3.2).

<sup>73</sup> A se vedea art. 64 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 17 alin. (3) lit. a) din Directiva 2001/20/CE.

— generarea de rapoarte specifice care integrează metode statistice de detectare a semnalului, cu opțiune de filtrare primară pe țara-sursă, tipul de raport, caracteristicile medicamentului, numărul din baza de date EudraCT pentru studii clinice europene (numărul EudraCT), organizațiile expeditoare (autoritățile naționale competente, sponsorii), data raportării;

- interogarea cu privire la următoarele:
- numărul RAGNS raportate pentru unul sau mai multe MIC sau una sau mai multe substanțe active, selectate;
- numărul de RAGNS raportate pe grupe de vârstă sau indicație (în cazul în care sunt raportate) privind unul sau mai multe MIC sau una sau mai multe substanțe active, selectate;
- numărul de RAGNS raportate pentru un studiu clinic selectat, pe baza unuia sau mai multor numere EudraCT;
- liste de cazuri individuale pentru reacțiile grupate la orice nivel al ierarhiei MedDRA pentru unul sau mai multe medicamente sau una sau mai multe substanțe active, selectate;
- elaborarea de rapoarte statice de monitorizare a reacțiilor pentru unul sau mai multe medicamente sau una sau mai multe substanțe active, selectate.

### **IX.3. Funcționalități îmbunătățite**

Art. 136. - Ca urmare a aplicării prevederii provizorii (secțiunea VII.4.1), EVCTM va dispune de funcționalități îmbunătățite în legătură cu EudraCT, permițând ANMDM și celorlalte autorități competente primirea de:

- mesaje periodice privind RAGNS noi pentru toate MIC/studiile clinice relevante;
- alerte în privința RAGNS relevante pentru statele membre referitoare la anumite tipuri de reacții, studii sau populații, sau MIC de interes; și
- rapoarte bazate pe o gamă variată de câmpuri ICH E2B și EudraCT.

Art. 137. - Într-un document separat se vor publica cerințele tehnice detaliate, precum și un plan de implementare a funcționalităților îmbunătățite.

## **HOTĂRÂREA**

**nr. 28/13.12.2011**

**de aprobare a modificării și completării Hotărârii Consiliului științific al ANMDM nr. 13/05.04.2011 referitoare la aprobarea Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, precum și a documentației privind criteriile de acreditare și inspecție de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a operatorilor care efectuează consultarea cu grupurile țintă**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010 modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2011, 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 modificarea art. 4 din Anexa Nr. 1 la Hotărârea Consiliului științific nr 13/05.04.2011 referitoare la aprobarea Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, precum și a documentației privind criteriile de acreditare și inspecție de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a operatorilor care efectuează consultarea cu grupurile țintă, după cum urmează:

"5) Pentru medicamentele de uz uman cu autorizație de punere pe piață pentru care s-au depus cereri de variație de siguranță, în termen de un an de la data aprobării acestora, se va depune o cerere privind modificarea designului și inscripționării ambalajului medicamentului, precum și modificările prospectului și rezumatului caracteristicilor produsului, altele decât cele datorate unor variații de tip IA, IB și II la termenii APP, care va include rezultatele consultărilor cu grupurile țintă de pacienți.

6) Pentru toate celelalte medicamente de uz uman cu autorizație de punere pe piață, indiferent de momentul autorizării/reînnoirii autorizației de punere pe piață, se va depune, până la data de 1 iunie 2012, o cerere privind modificarea

designului și inscripționării ambalajului medicamentului, precum și modificările prospectului și rezumatului caracteristicilor produsului, altele decât cele datorate unor variații de tip IA, IB și II la termenii APP, care să includă rezultatele consultărilor cu grupurile țintă de pacienți."

**Art. 2.** - În cazul nerespectării prevederilor art. 4 alin. (3), (4), (5) și (6) din Anexa Nr. 1 la Hotărârea Consiliului științific nr 13/05.04.2011, se aplică prevederile art. 836 alin. (1) lit. i) din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, Titlul XVII Medicamentul.

**Art. 3.** - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Consiliului științific al ANMDM nr. 16/05.04.2011 de aprobare a modificării și completării Hotărârii Consiliului științific al ANMDM nr. 13/05.04.2011 referitoare la aprobarea Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, precum și a documentației privind criteriile de acreditare și inspecție de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale a operatorilor care efectuează consultarea cu grupurile țintă.

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

**Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim**

## **HOTĂRÂREA**

**nr. 29/13.12.2011**

### **de aprobare a actualizării Anexei nr. 1 a Hotărârii Consiliului științific nr. 33/13.12.2010 referitoare la aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010 modificat prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 13.12.2011, 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 aprobă actualizarea Anexei nr. 1 a Hotărârii Consiliului științific nr. 33/13.12.2010 referitoare la aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu dispozițiile Ordinului ministrului sănătății nr. 1601/28.11.2011.

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

ANEXA Nr. 1  
la Regulamentul CS

**Propunere/Document/HCS nr.**

.....

.....

.....

.....

| Nr. crt.     | Membrii CS al ANMDM            | Spre informare/discutare | Susținere |    |          | Adoptare |    |          |
|--------------|--------------------------------|--------------------------|-----------|----|----------|----------|----|----------|
|              |                                |                          | Da        | Nu | Abținere | Da       | Nu | Abținere |
| 1            | Acad. prof. dr. L. Gherasim    |                          |           |    |          |          |    |          |
| 2            | Dr. Petru Domocoș              |                          |           |    |          |          |    |          |
| 3            | Dr. Nicolae Fotin              |                          |           |    |          |          |    |          |
| 4            | Farm. pr. Nela Vîlceanu        |                          |           |    |          |          |    |          |
| 5            | Prof. dr. Ostin C. Mungiu      |                          |           |    |          |          |    |          |
| 6            | Prof. dr. Dan Cheța            |                          |           |    |          |          |    |          |
| 7            | Dr. Florian Bodog              |                          |           |    |          |          |    |          |
| 8            | Prof. dr. Ofelia Crișan        |                          |           |    |          |          |    |          |
| 9            | Prof. dr. Dragoș Vinereanu     |                          |           |    |          |          |    |          |
| 10           | Prof. dr. farm. D. Lupuliasa   |                          |           |    |          |          |    |          |
| 11           | Dr. Dragoș Damian              |                          |           |    |          |          |    |          |
| 12           | Dr. Radu Rășinar               |                          |           |    |          |          |    |          |
| 13           | Conf. dr. ing. Victor Purcărea |                          |           |    |          |          |    |          |
| <b>Total</b> |                                |                          |           |    |          |          |    |          |

### Lista seriilor de medicamente retrase în trim. IV 2011

| Nr crt | Produs retras                      | Forma farmaceutică  | Conc.          | DCI                       | Producător/ DAPP                                                                                           | Serie                                                                                                                                                  | Motivul retragerii                                                                                 | Acțiune propusă                                                                                          | Data retragerii |
|--------|------------------------------------|---------------------|----------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1      | Meclostin                          | comprimate vaginale | 500 mg/ 200 mg | metronidazol/ clotrimazol | S.C. Arena Group, Voluntari                                                                                | 2840709 (06.2012)                                                                                                                                      | prezența unor fisuri longitudinale, suprafață rugoasă și margini ciobite la unele comprimate       | Retragere și distrugere                                                                                  | 01.08.2011      |
| 2      | Prospan ®                          | sirop               | 7 mg/ml        | plante                    | Engelhard Arzneimittel, Germania                                                                           | 11F024A                                                                                                                                                | contaminare microbiană                                                                             | Retragere voluntară și distrugere                                                                        | 02.09.2011      |
| 3      | Fastum Gel                         | gel                 | 25 mg/ml       | ketoprofen                | A.Menarini Manufacturing Logistics and Services/A. Menarini Industrie Farmaceutiche Riunite S.R.L., Italia | toate seriile                                                                                                                                          | ambalaj secundar și prospect neactualizate în acord cu decizia Comisiei Europene nr. 11/29.11.2010 | Retragerea de la distribuitorii angro în vederea remedierii neconformității (re-ambalarea/re-etichetare) | 13.09.2011      |
| 4      | Bronhosolv                         | comprimate          | 8 mg           | ambroxol                  | S.C. Laropharm S.R.L. Bragadiru                                                                            | 1010251 (exp. 09.2012)                                                                                                                                 | Inscripționare incorectă a ambalajului primar                                                      | Retragere și distrugere                                                                                  | 13.10.2011      |
| 5      | Ambroxol AL                        | comprimate          | 30 mg          | ambroxol                  | Aliud®Pharma GmbH&CoKg, Germania                                                                           | 81338 (exp. 02.2012)                                                                                                                                   | Retragere voluntară a DAPP cf. ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005                  | Retragere voluntară și distrugere                                                                        | 13.10.2011      |
| 6      | Coldrex Maxgrip                    | comprimate          |                | combinații                | GSK Dungarvan, Irlanda/GSK Export Ltd., Marea Britanie                                                     | 080467, 080609, 080626, 080742, 080913, 081000, 081080, 090036, 090126, 090237, 090383, 080459, 080592, 080669, 080932, 081001, 090154, 090252, 090400 | Retragere voluntară a DAPP conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005              | Retragere voluntară și distrugere                                                                        | 17.10.2011      |
| 7      | Strepsils Intensiv miere și lămâie | pastile             |                | combinații                | Reckitt Benckiser Healthcare International Ltd., Marea britanie                                            | 12X, 10Y, 7AA3, 8AA, 8AA2, 1BB, 3BB, 12BB, 2CC2, 2CC3                                                                                                  | Retragere voluntară a DAPP conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005              | Retragere voluntară și distrugere                                                                        | 19.10.2011      |

| Nr crt | Produs retras     | Forma farmaceutică  | Conc.  | DCI                   | Producător/DAPP                                           | Serie                                                                                                                        | Motivul retragerii                                                                    | Acțiune propusă                   | Data retragerii |
|--------|-------------------|---------------------|--------|-----------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|
| 8      | Propafenon AL     | comprimate filmate  | 150 mg | propafenonă           | Aliud®Pharma GmbH&CoKg, Germania                          | 73877, 73878, 74281,74284, 75086, 75087, 75089, 75090, 91210, 91211, 91305, 91306, 91307, 91408, 91409, 91412, 91413, 91514. | Retragere voluntară a DAPP conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005 | Retragere voluntară și distrugere | 26.10.2011      |
| 9      | Aspirin           | comprimate          | 500 mg | Acid acetil salicilic | Bayer Bitterfeld GmbH, Germania/Bayer S.R.L.              | BTA90HO                                                                                                                      | Retragere voluntară a DAPP conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005 | Retragere voluntară și distrugere | 01.11.2011      |
| 10     | Colgate Periogard | sol. bucofaringiană | 0,2 %  | clorhexidină          | Gabba International, Elveția/Gabba International, Elveția | 9314CHG11B (exp. 05.2012)                                                                                                    | Contaminare microbiologică (Burkhodeira sp.)                                          | Retragere voluntară și distrugere | 01.11.2011      |
| 11     | Vitamax           | capsule moi         |        | combinații            | Eurompharm România/GSK S.R.L. România                     | x 15 capsule: 001-021<br>x 5 capsule: 001-005                                                                                | Întreruperea procedurii de reautorizare în data de 08.11.2010                         | Retragere voluntară și distrugere | 21.11.2011      |
| 12     | Marcofen          | capsule             | 400 mg | ibuprofen             | S.C. Eurompharm S.A.                                      | 025, 026, 027, 028,031, 032, 033.                                                                                            | Retragere voluntară a DAPP conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 279/30.03.2005 | Retragere voluntară și distrugere | 28.11.2011      |



## Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANMDM în trim. III 2011

În trimestrul III 2011 s-au primit 271 de cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| A01 - Medicamente pentru cavitatea bucală                         |
| A02 - Medicamente pentru tulburări determinate de hiperaciditate  |
| A03 - Medicamente. pentru tulburări funcționale gastrointestinale |
| A05 - Terapia ficatului și vezicii biliare                        |
| A06 - Laxative                                                    |
| A07 - Antidiareice antiinflamatoare/antiinfecțioase intestinale   |
| A09 - Medicamente pentru tractul digestiv, inclusiv enzime        |
| B01 - Antitrombotice                                              |
| B02 - Antihemoragice                                              |
| B05 - Substituenți de sânge și soluții perfuzabile                |
| C01 - Terapia cordului                                            |
| C03 - Diuretice                                                   |
| C05 - Vasoprotectoare                                             |
| C07 - Medicamente betablocante                                    |
| C09 - Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină          |
| C10 - Hipolipemiente                                              |
| D01 - Antifungice de uz dermatologic                              |
| D05 - Antipsoriazice                                              |
| D07 - Corticosteroizi de uz dermatologic                          |
| G01 - Antiinfecțioase și antiseptice ginecologice                 |
| G03 - Hormonii sexuali și modulatorii aparatului genital          |
| G04 - Medicația aparatului urinar                                 |
| H01 - Hormoni hipofizari, hipotalamici și analogi                 |
| J01 - Antibiotice de uz sistemic                                  |
| J02 - Antimicotice de uz sistemic                                 |
| J05 - Antivirale de uz sistemic                                   |
| J07 - Vaccinuri                                                   |
| L01 - Antineoplazice                                              |
| L02 - Terapia endocrină                                           |
| L03 - Imunostimulante                                             |
| L04 - Imunosupresoare                                             |
| M01 - Medicamente antiinflamatoare și antireumatice               |
| M02 - Medicamente topice pentru leziuni și algii musculare        |
| M05 - Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase          |

|                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------|
| N01 - Anestezice                                                              |
| N02 - Analgezice                                                              |
| N03 - Antiepileptice                                                          |
| N05 - Psiholeptice                                                            |
| N06 - Psihoanaleptice                                                         |
| R01 - Medicamente nazale                                                      |
| R02 - Medicamente pentru zona oro-faringiană                                  |
| R03 - Medicamente pt. tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii |
| R05 - Medicamente pentru tratamentul tusei și răcelii                         |
| R06 - Antihistaminice de uz sistemic                                          |
| S01 - Preparate oftalmologice                                                 |
| V01 - Alergeni                                                                |
| V03 - Alte preparate terapeutice                                              |
| V08 - Medii de contrast                                                       |
| V09 - Radiofarmaceutice pentru diagnostic                                     |

### Medicamente autorizate de punere pe piață de ANMDM în trimestrul III 2011

| DCI                      | Denumire comercială                    | Forma farm.       | Firma deținătoare                       | Țara           | Nr. APP |      |    |
|--------------------------|----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------|----------------|---------|------|----|
|                          |                                        |                   |                                         |                |         |      |    |
| ACIDUM ACETYLSALICYLICUM | ACID ACETILSALICILIC<br>ACTAVIS 75 mg  | compr. gastrorez. | ACTAVIS GROUP PTC EHF                   | ISLANDA        | 3608    | 2011 | 19 |
| ACIDUM ACETYLSALICYLICUM | ACID ACETILSALICILIC<br>ACTAVIS 100 mg | compr. gastrorez. | ACTAVIS GROUP PTC EHF                   | ISLANDA        | 3609    | 2011 | 19 |
| ACIDUM ACETYLSALICYLICUM | ACID ACETILSALICILIC<br>ACTAVIS 150 mg | compr. gastrorez. | ACTAVIS GROUP PTC EHF                   | ISLANDA        | 3610    | 2011 | 19 |
| ACIDUM ACETYLSALICYLICUM | ACID ACETILSALICILIC<br>ACTAVIS 160 mg | compr. gastrorez. | ACTAVIS GROUP PTC EHF                   | ISLANDA        | 3611    | 2011 | 19 |
| ACIDUM IBANDRONICUM      | OSAGRAN 150 mg                         | compr. film.      | ZENTIVA K.S.                            | REPUBLICA CEHĂ | 3777    | 2011 | 06 |
| ACIDUM IBANDRONICUM      | OSAGRAN 3 mg/3 ml                      | sol. inj.         | ZENTIVA K.S.                            | REPUBLICA CEHĂ | 3778    | 2011 | 02 |
| ACIDUM RISEDRONICUM      | PEXALIT 5 mg                           | compr. film.      | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L. | ROMÂNIA        | 3565    | 2011 | 02 |
| ACIDUM RISEDRONICUM      | PEXALIT 35 mg                          | compr. film.      | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMANIA S.R.L. | ROMÂNIA        | 3566    | 2011 | 04 |
| AMBROXOLUM               | FLAVAMED<br>COMPRIMATE 30 mg           | compr.            | BERLIN-CHEMIE AG                        | GERMANIA       | 3693    | 2011 | 03 |
| AMLODIPINUM              | AMLODIPINA HELCOR 5 mg                 | compr.            | HELCOR S.R.L.                           | ROMÂNIA        | 3666    | 2011 | 02 |
| AMLODIPINUM              | AMLODIPINA HELCOR 10 mg                | compr.            | HELCOR S.R.L.                           | ROMÂNIA        | 3667    | 2011 | 02 |
| ATORVASTATINUM           | MODLIP 10 mg                           | compr. film.      | TORRENT PHARMA S.R.L.                   | ROMÂNIA        | 3648    | 2011 | 12 |
| ATORVASTATINUM           | MODLIP 20 mg                           | compr. film.      | TORRENT PHARMA S.R.L.                   | ROMÂNIA        | 3649    | 2011 | 12 |
| ATORVASTATINUM           | MODLIP 40 mg                           | compr. film.      | TORRENT PHARMA S.R.L.                   | ROMÂNIA        | 3650    | 2011 | 12 |

|                |                           |              |                                                   |                |      |      |    |
|----------------|---------------------------|--------------|---------------------------------------------------|----------------|------|------|----|
| ATORVASTATINUM | MODLIP 80 mg              | compr. film. | TORRENT PHARMA S.R.L.                             | ROMÂNIA        | 3651 | 2011 | 12 |
| ATORVASTATINUM | ATORVASTATINA MYLAN 10 mg | compr. film. | GENERICIS (UK) LTD                                | MAREA BRITANIE | 3711 | 2011 | 05 |
| ATORVASTATINUM | ATORVASTATINA MYLAN 20 mg | compr. film. | GENERICIS (UK) LTD                                | MAREA BRITANIE | 3712 | 2011 | 05 |
| ATORVASTATINUM | ATORVASTATINA MYLAN 40 mg | compr. film. | GENERICIS (UK) LTD                                | MAREA BRITANIE | 3713 | 2011 | 05 |
| ATORVASTATINUM | ATORVASTATINA MYLAN 80 mg | compr. film. | GENERICIS (UK) LTD                                | MAREA BRITANIE | 3714 | 2011 | 05 |
| ATORVASTATINUM | TORVALIPIN 10 mg          | compr. film. | ACTAVIS GROUP PTC EHF.                            | ISLANDA        | 3724 | 2011 | 11 |
| ATORVASTATINUM | TORVALIPIN 20 mg          | compr. film. | ACTAVIS GROUP PTC EHF.                            | ISLANDA        | 3725 | 2011 | 11 |
| ATORVASTATINUM | TORVALIPIN 40 mg          | compr. film. | ACTAVIS GROUP PTC EHF.                            | ISLANDA        | 3726 | 2011 | 11 |
| ATORVASTATINUM | ATORIS 30 mg              | compr. film. | KRKA D.D., NOVO MESTO                             | SLOVENIA       | 3796 | 2011 | 14 |
| ATORVASTATINUM | ATORIS 60 mg              | compr. film. | KRKA D.D., NOVO MESTO                             | SLOVENIA       | 3797 | 2011 | 14 |
| ATORVASTATINUM | ATORIS 80 mg              | compr. film. | KRKA D.D., NOVO MESTO                             | SLOVENIA       | 3798 | 2011 | 14 |
| ATORVASTATINUM | STATORVA 30 mg            | compr. film. | MIKLICH LABORATORIOS S.L.                         | SPANIA         | 3799 | 2011 | 14 |
| ATORVASTATINUM | STATORVA 60 mg            | compr. film. | MIKLICH LABORATORIOS S.L.                         | SPANIA         | 3800 | 2011 | 14 |
| ATORVASTATINUM | STATORVA 80 mg            | compr. film. | MIKLICH LABORATORIOS S.L.                         | SPANIA         | 3801 | 2011 | 14 |
| BETAHISTINUM   | BETAHISTINA LPH 24mg      | compr.       | LABORMED PHARMA SA                                | ROMÂNIA        | 3723 | 2011 | 04 |
| BICALUTAMIDUM  | BICATLON 50 mg            | compr. film. | MEDICO UNO PHARMA KFT.                            | UNGARIA        | 3744 | 2011 | 16 |
| BILASTINUM     | ALIGRIN 20 mg             | compr.       | MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A. | LUXEMBURG      | 3795 | 2011 | 05 |
| BROMHEXINUM    | BROMHEXIN HELCOR 8 mg     | compr.       | AC HELCOR SRL                                     | ROMÂNIA        | 3699 | 2011 | 01 |
| CEFIXIMUM      | EFICEF 100 mg             | caps.        | ANTIBIOTICE S.A.                                  | ROMÂNIA        | 3762 | 2011 | 02 |

|                                                                  |                                                            |                                          |                                       |                   |      |      |    |
|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------|------|------|----|
| CLARITHROMYCINUM                                                 | CLARITROMICINA<br>MYLAN 500 mg                             | compr. cu elib.<br>modif.                | GENERICS (UK) LTD                     | MAREA<br>BRITANIE | 3690 | 2011 | 11 |
| COLECALCIFEROLUM                                                 | VITAMINA D3<br>BIOFARM 20000 U.I./ml                       | pic. orale, sol.                         | BIOFARM S.A.                          | ROMÂNIA           | 3663 | 2011 | 01 |
| COMBINAȚII                                                       | HARMONET<br>0,075mg/0,020 mg                               | draj.                                    | PFIZER EUROPE MA EEIG                 | AUSTRIA           | 3697 | 2011 | 02 |
| COMBINAȚII<br>(ETINILESTRADIOLUM +<br>DROSPIRENONUM)             | PALANDRA 0,03mg/3mg                                        | compr. film.                             | BAYER SCHERING<br>PHARMA AG           | GERMANIA          | 3619 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII<br>(ETINILESTRADIOLUM +<br>DROSPIRENONUM)             | LULINA 0,03 mg/<br>3 mg                                    | compr. film.                             | IVOWEN LIMITED                        | IRLANDA           | 3779 | 2011 | 02 |
| COMBINAȚII<br>(ETINILESTRADIOLUM +<br>DROSPIRENONUM)             | BELUSHA 0,02 mg/3mg                                        | compr. film.                             | GEDEON RICHTER<br>ROMANIA S.A.        | ROMÂNIA           | 3782 | 2011 | 02 |
| COMBINAȚII (ACIDUM<br>ACETYLSALICYLICUM+<br>BISOPROLOLUM)        | BETAPRES 5mg/75mg                                          | caps.                                    | PHARMACEUTICAL<br>WORKS POLPHARMA SA  | POLONIA           | 3652 | 2011 | 11 |
| COMBINAȚII (ACIDUM<br>ACETYLSALICYLICUM+<br>BISOPROLOLUM)        | BETAPRES 10mg/75mg                                         | caps.                                    | PHARMACEUTICAL<br>WORKS POLPHARMA SA  | POLONIA           | 3653 | 2011 | 11 |
| COMBINAȚII (AMLODIPINUM+<br>BISOPROLOLUM)                        | ALOTENDIN 5mg/5mg                                          | compr.                                   | EGIS<br>PHARMACEUTICALS PLC           | UNGARIA           | 3807 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII (AMLODIPINUM+<br>BISOPROLOLUM)                        | ALOTENDIN 5mg/10mg                                         | compr.                                   | EGIS<br>PHARMACEUTICALS PLC           | UNGARIA           | 3808 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII (AMLODIPINUM+<br>BISOPROLOLUM)                        | ALOTENDIN 10mg/5mg                                         | compr.                                   | EGIS<br>PHARMACEUTICALS PLC           | UNGARIA           | 3809 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII (AMLODIPINUM+<br>BISOPROLOLUM)                        | ALOTENDIN 10mg/10mg                                        | compr.                                   | EGIS<br>PHARMACEUTICALS PLC           | UNGARIA           | 3810 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII<br>(CANDESARTANUM CILEXETIL+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | CANDESARTAN/<br>HIDROCLOROTIAZIDA<br>MYLAN<br>8 mg/12,5 mg | compr.                                   | GENERICS (UK) LTD                     | MAREA<br>BRITANIE | 3703 | 2011 | 15 |
| COMBINAȚII<br>(CANDESARTANUM CILEXETIL+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | CANDESARTAN/<br>HIDROCLOROTIAZIDA<br>MYLAN 16 mg/12,5 mg   | compr.                                   | GENERICS (UK) LTD                     | MAREA<br>BRITANIE | 3704 | 2011 | 15 |
| COMBINAȚII<br>(DORZOLAMIDUM+<br>TIMOLOLUM)                       | COSOPT FĂRĂ<br>CONSERVANT<br>20 mg/ml + 5 mg/ml            | pic. oft., sol., în<br>recipient unidoză | MERCK SHARP &<br>DOHME ROMANIA S.R.L. | ROMÂNIA           | 3733 | 2011 | 03 |

[illegible]

|                                                                       |                                   |              |                                |                   |      |      |    |
|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------|--------------------------------|-------------------|------|------|----|
| HYDROCHLOROTHIAZIDUM))                                                |                                   |              |                                |                   |      |      |    |
| COMBINAȚII<br>(OLMESARTANUM+<br>AMLODIPINUM+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | SEVIKAR HCT<br>40mg/5 mg/12,5 mg  | compr. film. | DAIICHI SANKYO<br>EUROPE GMBH  | GERMANIA          | 3773 | 2011 | 15 |
| COMBINAȚII<br>(OLMESARTANUM+<br>AMLODIPINUM+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | SEVIKAR HCT<br>40mg/10 mg/12,5 mg | compr. film. | DAIICHI SANKYO<br>EUROPE GMBH  | GERMANIA          | 3774 | 2011 | 15 |
| COMBINAȚII<br>(OLMESARTANUM+<br>AMLODIPINUM+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | SEVIKAR HCT<br>40mg /5 mg/25 mg   | compr. film. | DAIICHI SANKYO<br>EUROPE GMBH  | GERMANIA          | 3775 | 2011 | 15 |
| COMBINAȚII<br>(OLMESARTANUM+<br>AMLODIPINUM+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | SEVIKAR HCT<br>40mg/10 mg/25 mg   | compr. film. | DAIICHI SANKYO<br>EUROPE GMBH  | GERMANIA          | 3776 | 2011 | 15 |
| COMBINAȚII<br>(PERINDOPRILUM+<br>INDAPAMIDUM)                         | PERYL COMBI<br>2 mg/0,625 mg      | compr.       | ICN POLFA RZESZOW<br>S.A.      | POLONIA           | 3559 | 2011 | 02 |
| COMBINAȚII<br>(PERINDOPRILUM+<br>INDAPAMIDUM)                         | PERYL COMBI<br>4 mg/1,25 mg       | compr.       | ICN POLFA RZESZOW<br>S.A.      | POLONIA           | 3560 | 2011 | 02 |
| COMBINAȚII<br>(PERINDOPRILUM+<br>INDAPAMIDUM)                         | DANURIT<br>4 mg/1,25mg            | compr.       | GEDEON RICHTER<br>ROMANIA S.A. | ROMÂNIA           | 3623 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII<br>(PERINDOPRILUM+<br>INDAPAMIDUM)                         | DANURIT 2 mg/<br>0,625 mg         | compr.       | GEDEON RICHTER<br>ROMANIA S.A. | ROMÂNIA           | 3624 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII<br>(PERINDOPRILUM+<br>INDAPAMIDUM)                         | INDAPRIL 2 mg/<br>0,625 mg        | compr.       | LABORMED PHARMA<br>S.A.        | ROMÂNIA           | 3661 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII<br>(PERINDOPRILUM+<br>INDAPAMIDUM)                         | INDAPRIL 4 mg/<br>1,25 mg         | compr.       | LABORMED PHARMA<br>S.A.        | ROMÂNIA           | 3662 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+<br>INDAPAMIDUM)                            | PRICORON COMBI<br>2 mg/0,625 mg   | compr.       | ZENTIVA K.S.                   | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3737 | 2011 | 04 |
| COMBINAȚII (PERINDOPRILUM+<br>INDAPAMIDUM)                            | PRICORON COMBI<br>4 mg/1,25 mg    | compr.       | ZENTIVA K.S.                   | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3738 | 2011 | 04 |

|                                                   |                                                             |                                  |                             |         |      |      |    |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------|------|------|----|
| COMBINAȚII (VALSARTANUM+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | VALSARTAN<br>HIDROCLOROTIAZIDA<br>TORRENT<br>80 mg/12,5 mg  | compr. film.                     | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.    | ROMÂNIA | 3674 | 2011 | 03 |
| COMBINAȚII (VALSARTANUM+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | VALSARTAN<br>HIDROCLOROTIAZIDA<br>TORRENT<br>160 mg/12,5 mg | compr. film.                     | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.    | ROMÂNIA | 3675 | 2011 | 03 |
| COMBINAȚII (VALSARTANUM+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | VALSARTAN<br>HIDROCLOROTIAZIDA<br>TORRENT<br>160 mg/25 mg   | compr. film.                     | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.    | ROMÂNIA | 3676 | 2011 | 03 |
| COMBINAȚII (VALSARTANUM+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | VALSARTAN<br>HIDROCLOROTIAZIDA<br>TORRENT<br>320 mg/12,5 mg | compr. film.                     | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.    | ROMÂNIA | 3677 | 2011 | 03 |
| COMBINAȚII (VALSARTANUM+<br>HYDROCHLOROTHIAZIDUM) | VALSARTAN<br>HIDROCLOROTIAZIDA<br>TORRENT 320 mg/25 mg      | compr. film.                     | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.    | ROMÂNIA | 3678 | 2011 | 03 |
| COMBINAȚII<br>(OLMESARTANUM+<br>AMLODIPINUM)      | SEVIKAR<br>20 mg/5 mg                                       | compr. film.                     | TERAPIA S.A.                | ROMÂNIA | 3645 | 2011 | 11 |
| COMBINAȚII<br>(OLMESARTANUM+<br>AMLODIPINUM)      | SEVIKAR<br>40 mg/5 mg                                       | compr. film.                     | TERAPIA S.A.                | ROMÂNIA | 3646 | 2011 | 11 |
| COMBINAȚII<br>(OLMESARTANUM+<br>AMLODIPINUM)      | SEVIKAR<br>40 mg/10 mg                                      | compr. film.                     | TERAPIA S.A.                | ROMÂNIA | 3647 | 2011 | 11 |
| COMPLEX DE ANTIINHIBITORI<br>AI COAGULĂRII        | FEIBA NF 500 U<br>FEIBA                                     | pulb.+solv. pt. sol.<br>inj.     | BAXTER A.G.                 | AUSTRIA | 3802 | 2011 | 02 |
| COMPLEX DE ANTIINHIBITORI<br>AI COAGULĂRII        | FEIBA NF 1000 U<br>FEIBA                                    | pulb.+solv. pt. sol.<br>inj.     | BAXTER A.G.                 | AUSTRIA | 3803 | 2011 | 03 |
| DICLOFENACUM                                      | DICLOSAL 10mg/g                                             | gel                              | SLAVIA PHARM S.R.L.         | ROMÂNIA | 3654 | 2011 | 02 |
| DOCETAXOLUM                                       | TAXEGIS 20 mg                                               | conc. și solv. pt.<br>sol. perf. | EGIS<br>PHARMACEUTICALS PLC | UNGARIA | 3631 | 2011 | 01 |
| DOCETAXOLUM                                       | TAXEGIS 80 mg                                               | conc. și solv. pt.<br>sol. perf. | EGIS<br>PHARMACEUTICALS PLC | UNGARIA | 3632 | 2011 | 01 |
| DONEPEZILUM                                       | DONEPEZIL TORRENT<br>5 mg                                   | compr. film.                     | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.    | ROMÂNIA | 3633 | 2011 | 12 |



|                |                                              |                      |                                       |                   |      |      |    |
|----------------|----------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------|------|------|----|
| DONEPEZILUM    | DONEPEZIL TORRENT<br>10 mg                   | compr. film.         | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.              | ROMÂNIA           | 3634 | 2011 | 12 |
| DOPAMINUM      | CLORHIDRAT DE<br>DOPAMINA ZENTIVA<br>5 mg/ml | conc. pt. sol. perf. | ZENTIVA S.A.                          | ROMÂNIA           | 3561 | 2011 | 02 |
| EPLERENONUM    | ERIDANUS 25 mg                               | compr. film.         | GEDEON RICHTER<br>ROMANIA S.A.        | ROMÂNIA           | 3620 | 2011 | 02 |
| EPLERENONUM    | ERIDANUS 50 mg                               | compr. film.         | GEDEON RICHTER<br>ROMANIA S.A.        | ROMÂNIA           | 3621 | 2011 | 02 |
| ESCITALOPRAMUM | ESCITALOPRAM<br>PHARMASWISS 10 mg            | compr. film.         | PHARMASWISS CESKA<br>REPUBLIKA S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3684 | 2011 | 24 |
| ESCITALOPRAMUM | ESCITALOPRAM<br>PHARMASWISS 15 mg            | compr. film.         | PHARMASWISS CESKA<br>REPUBLIKA S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3685 | 2011 | 24 |
| ESCITALOPRAMUM | ESCITALOPRAM<br>PHARMASWISS 20 mg            | compr. film.         | PHARMASWISS CESKA<br>REPUBLIKA S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3686 | 2011 | 28 |
| ESCITALOPRAMUM | ESPROLAN 5 mg                                | compr. film.         | MEDANA PHARMA SA                      | POLONIA           | 3769 | 2011 | 06 |
| ESCITALOPRAMUM | ESPROLAN 10 mg                               | compr. film.         | MEDANA PHARMA SA                      | POLONIA           | 3770 | 2011 | 06 |
| ESCITALOPRAMUM | ESPROLAN 20 mg                               | compr. film.         | MEDANA PHARMA SA                      | POLONIA           | 3771 | 2011 | 06 |
| EXEMESTANUM    | XANEPRA 25 mg                                | compr. film.         | ROMASTRU TRADING<br>S.R.L.            | ROMÂNIA           | 3761 | 2011 | 02 |
| FINASTERIDUM   | BEPRONAL 5 mg                                | compr. film.         | FARMACEUTICA<br>REMEDIA S.A.          | ROMÂNIA           | 3806 | 2011 | 06 |
| FLUCONAZOLUM   | FLUCONAZOL LPH<br>50 mg                      | caps.                | LABORMED PHARMA<br>S.A.               | ROMÂNIA           | 3658 | 2011 | 01 |
| FLUCONAZOLUM   | FLUCONAZOL LPH<br>150 mg                     | caps.                | LABORMED PHARMA<br>S.A.               | ROMÂNIA           | 3659 | 2011 | 01 |
| GALANTAMINUM   | GALSYA 8 mg                                  | caps. elib. prel.    | KRKA D.D. NOVO MESTO                  | SLOVENIA          | 3571 | 2011 | 18 |
| GALANTAMINUM   | GALSYA 16 mg                                 | caps. elib. prel.    | KRKA D.D. NOVO MESTO                  | SLOVENIA          | 3572 | 2011 | 18 |
| GALANTAMINUM   | GALSYA 24 mg                                 | caps. elib. prel.    | KRKA D.D. NOVO MESTO                  | SLOVENIA          | 3573 | 2011 | 18 |
| GEMCITABINUM   | GEMCITABINA<br>HOSPIRA 38 mg/ml              | conc. pt. sol. perf. | HOSPIRA UK LTD                        | MAREA<br>BRITANIE | 3689 | 2011 | 03 |
| GINKGO BILOBA  | FLAVOTAN 80 mg<br>(vezi C04AXN1)             | compr. film.         | LABORMED PHARMA<br>S.A.               | ROMÂNIA           | 3668 | 2011 | 01 |
| GINKGO BILOBA  | FLAVOTAN 120 mg<br>(vezi C04AXN1)            | compr. film.         | LABORMED PHARMA<br>S.A.               | ROMÂNIA           | 3669 | 2011 | 01 |
| HOMEOPATE      | GENTOS                                       | pic. orale, sol.     | RICHARD BITTNER AG                    | AUSTRIA           | 3642 | 2011 | 03 |
| HOMEOPATE      | AFLUBIN                                      | compr. subling.      | RICHARD BITTNER AG                    | AUSTRIA           | 3643 | 2011 | 04 |
| HOMEOPATE      | MASTODYNON                                   | compr.               | BIONORICA SE                          | GERMANIA          | 3764 | 2011 | 03 |

|                              |                               |                                    |                                         |                |      |      |    |
|------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------|------|------|----|
| IMUNOGLOBULINĂ UMANĂ NORMALĂ | GAMMANORM 165 mg/ml           | sol inj.                           | OCTAPHARMA (IP) LIMITED                 | MAREA BRITANIE | 3794 | 2011 | 06 |
| INDAPAMIDUM                  | INDAPAMIDA MYLAN 1,5 mg       | compr. elib. prel.                 | MYLAN S.A.S.                            | FRANȚA         | 3688 | 2011 | 04 |
| IRBESARTANUM                 | DEPALONG 75 mg                | compr. film.                       | MEDANA PHARMA S.A.                      | POLONIA        | 3635 | 2011 | 01 |
| IRBESARTANUM                 | DEPALONG 150 mg               | compr. film.                       | MEDANA PHARMA S.A.                      | POLONIA        | 3636 | 2011 | 01 |
| IRBESARTANUM                 | DEPALONG 300 mg               | compr. film.                       | MEDANA PHARMA S.A.                      | POLONIA        | 3637 | 2011 | 01 |
| IRBESARTANUM                 | IRBESARTAN DR. REDDY'S 7,5 mg | compr. film.                       | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L. | ROMÂNIA        | 3753 | 2011 | 14 |
| IRBESARTANUM                 | IRBESARTAN DR. REDDY'S 150 mg | compr. film.                       | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L. | ROMÂNIA        | 3754 | 2011 | 14 |
| IRBESARTANUM                 | IRBESARTAN DR. REDDY'S 300 mg | compr. film.                       | DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L. | ROMÂNIA        | 3755 | 2011 | 14 |
| IRBESARTANUM                 | IRBESARTAN PFIZER 75 mg       | compr.                             | PFIZER EUROPE MA EEIG                   | MAREA BRITANIE | 3791 | 2011 | 14 |
| IRBESARTANUM                 | IRBESARTAN PFIZER 150 mg      | compr.                             | PFIZER EUROPE MA EEIG                   | MAREA BRITANIE | 3792 | 2011 | 14 |
| IRBESARTANUM                 | IRBESARTAN PFIZER 300 mg      | compr.                             | PFIZER EUROPE MA EEIG                   | MAREA BRITANIE | 3793 | 2011 | 14 |
| KETOCONAZOLUM                | NIZORAL 20 mg/g               | cremă                              | JANSSEN PHARMACEUTICA NV                | BELGIA         | 3804 | 2011 | 02 |
| LATANOPROSTUM                | GLAUTAN 0,05 mg/ml            | pic. oft.,sol.                     | ROMPHARM COMPANY SRL                    | ROMÂNIA        | 3660 | 2011 | 01 |
| LERCANIDIPINUM               | LERCANIDIPINA TEVA 10 mg      | compr. film.                       | TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.             | ROMÂNIA        | 3721 | 2011 | 13 |
| LERCANIDIPINUM               | LERCANIDIPINA TEVA 20 mg      | compr. film.                       | TEVA PHARMA-CEUTICALS S.R.L.            | ROMÂNIA        | 3722 | 2011 | 12 |
| LEVETIRACETAMUM              | LEVETIRACETAM DESITIN 250 mg  | granule acoperite, în plic unidoză | DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH               | GERMANIA       | 3627 | 2011 | 06 |
| LEVETIRACETAMUM              | LEVETIRACETAM DESITIN 500 mg  | granule acoperite, în plic unidoză | DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH               | GERMANIA       | 3628 | 2011 | 06 |
| LEVETIRACETAMUM              | LEVETIRACETAM DESITIN 750 mg  | granule acoperite, în plic unidoză | DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH               | GERMANIA       | 3629 | 2011 | 06 |
| LEVETIRACETAMUM              | LEVETIRACETAM DESITIN 1000 mg | granule acoperite, în plic unidoză | DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH               | GERMANIA       | 3630 | 2011 | 06 |

|                 |                                          |                                |                                       |                   |      |      |    |
|-----------------|------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------|------|------|----|
| LEVETIRACETAMUM | LEVETIRACETAM<br>TORRENT 250 mg          | compr. film.                   | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.              | ROMÂNIA           | 3705 | 2011 | 06 |
| LEVETIRACETAMUM | LEVETIRACETAM<br>TORRENT 500 mg          | compr. film.                   | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.              | ROMÂNIA           | 3706 | 2011 | 06 |
| LEVETIRACETAMUM | LEVETIRACETAM<br>TORRENT 750 mg          | compr. film.                   | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.              | ROMÂNIA           | 3707 | 2011 | 06 |
| LEVETIRACETAMUM | LEVETIRACETAM<br>TORRENT 1000 mg         | compr. film.                   | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.              | ROMÂNIA           | 3708 | 2011 | 06 |
| LEVETIRACETAMUM | LEVETIRACETAM<br>PHARMASWISS 250 mg      | compr. film.                   | PHARMASWISS CESKA<br>REPUBLIKA S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHÂ | 3748 | 2011 | 08 |
| LEVETIRACETAMUM | LEVETIRACETAM<br>PHARMASWISS 500 mg      | compr. film.                   | PHARMASWISS CESKA<br>REPUBLIKA S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHÂ | 3749 | 2011 | 08 |
| LEVETIRACETAMUM | LEVETIRACETAM<br>PHARMASWISS 750 mg      | compr. film.                   | PHARMASWISS CESKA<br>REPUBLIKA S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHÂ | 3750 | 2011 | 08 |
| LEVETIRACETAMUM | LEVETIRACETAM<br>PHARMASWISS 1000mg      | compr. film.                   | PHARMASWISS CESKA<br>REPUBLIKA S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHÂ | 3751 | 2011 | 08 |
| LEVETIRACETAMUM | LEVETIRACETAM<br>PHARMASWISS<br>100mg/ml | sol. orală                     | PHARMASWISS CESKA<br>REPUBLIKA S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHÂ | 3752 | 2011 | 03 |
| LEVETIRACETAMUM | LERETAN 500 mg                           | compr. film.                   | LABORMED PHARMA<br>S.A.               | ROMÂNIA           | 3811 | 2011 | 08 |
| LEVETIRACETAMUM | LERETAN 1000 mg                          | compr. film.                   | LABORMED PHARMA<br>S.A.               | ROMÂNIA           | 3812 | 2011 | 07 |
| LEVOFLOXACINUM  | LEVOFLOXACINA<br>BLUEFISH 500 mg         | compr. film.                   | BLUEFISH<br>PHARMACEUTICALS AB        | SUEDIA            | 3607 | 2011 | 08 |
| LIDOCAINUM      | LIDOCAINA MIMER<br>20 mg/ml              | sol inj.                       | MIMER MEDICAL                         | SUEDIA            | 3746 | 2011 | 01 |
| LOPERAMIDUM     | STOPERAN 2 mg                            | caps.                          | US PHARMACIA SP.<br>Z.O.O.            | POLONIA           | 3805 | 2011 | 01 |
| LORAZEPAMUM     | ANXIAR 1 mg                              | compr.                         | GEDEON RICHTER<br>ROMANIA S.A.        | ROMÂNIA           | 3601 | 2011 | 01 |
| LORNOXICAMUM    | XEFO 4 mg                                | compr. film.                   | NYCOMED AUSTRIA<br>GMBH               | AUSTRIA           | 3729 | 2011 | 07 |
| LORNOXICAMUM    | XEFO 8 mg                                | compr. film.                   | NYCOMED AUSTRIA<br>GMBH               | AUSTRIA           | 3730 | 2011 | 07 |
| LORNOXICAMUM    | XEFO 8 mg/2 ml                           | pulb. + solv. pt.<br>sol. inj. | NYCOMED AUSTRIA<br>GMBH               | AUSTRIA           | 3731 | 2011 | 04 |
| LORNOXICAMUM    | XEFO RAPID 8 mg                          | compr. film.                   | NYCOMED AUSTRIA<br>GMBH               | AUSTRIA           | 3732 | 2011 | 07 |

|                             |                                         |                           |                                                  |                   |      |      |    |
|-----------------------------|-----------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------|-------------------|------|------|----|
| LOSARTANUM                  | SARLON 50 mg                            | compr. film.              | ALKALOID D.O.O.                                  | SLOVENIA          | 3557 | 2011 | 01 |
| LOSARTANUM                  | SARLON 100 mg                           | compr. film.              | ALKALOID D.O.O.                                  | SLOVENIA          | 3558 | 2011 | 01 |
| LOSARTANUM                  | LOSARTAN<br>TECNIMEDE 50 mg             | compr. film.              | TECNIMEDE-SOCIEDADE<br>TECNICO-MEDICINAL S.A.    | PORTUGALIA        | 3576 | 2011 | 03 |
| LOSARTANUM                  | LOSARTAN<br>TECNIMEDE 100 mg            | compr. film.              | TECNIMEDE-SOCIEDADE<br>TECNICO-MEDICINAL<br>S.A. | PORTUGALIA        | 3577 | 2011 | 03 |
| MONTELUKASTUM               | ASTMASAN 4 mg                           | granule                   | SANDOZ S.R.L.                                    | ROMÂNIA           | 3567 | 2011 | 07 |
| MONTELUKASTUM               | TELUMANTES 4 mg                         | compr. mast.              | SIGILLATA LIMITED                                | MAREA<br>BRITANIE | 3625 | 2011 | 09 |
| MONTELUKASTUM               | TELUMANTES 5 mg                         | compr. mast.              | SIGILLATA LIMITED                                | MAREA<br>BRITANIE | 3626 | 2011 | 09 |
| MONTELUKASTUM               | MONTELUKAST<br>MYLAN 4 mg               | compr. mast.              | GENERICS (UK) LTD                                | MAREA<br>BRITANIE | 3709 | 2011 | 18 |
| MONTELUKASTUM               | MONTELUKAST<br>MYLAN 5 mg               | compr. mast.              | GENERICS (UK) LTD                                | MAREA<br>BRITANIE | 3710 | 2011 | 18 |
| MYCOPHENOLATUM<br>MOFETILUM | MICOFENOLAT<br>MOFETIL TERAPIA<br>500mg | compr. film.              | TERAPIA S.A.                                     | ROMÂNIA           | 3556 | 2011 | 02 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LILLY<br>VELOTAB 5 mg        | compr.<br>orodispersabile | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3602 | 2011 | 04 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LILLY<br>VELOTAB 10 mg       | compr.<br>orodispersabile | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3603 | 2011 | 04 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LILLY<br>VELOTAB 15 mg       | compr.<br>orodispersabile | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3604 | 2011 | 04 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LILLY<br>VELOTAB 20 mg       | compr.<br>orodispersabile | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3605 | 2011 | 04 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LPH<br>5 mg                  | compr. film.              | LABORMED PHARMA<br>S.A.                          | ROMÂNIA           | 3757 | 2011 | 03 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LPH<br>10 mg                 | compr. film.              | LABORMED PHARMA<br>S.A.                          | ROMÂNIA           | 3758 | 2011 | 03 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LPH<br>15 mg                 | compr. film.              | LABORMED PHARMA<br>S.A.                          | ROMÂNIA           | 3759 | 2011 | 03 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LPH<br>20 mg                 | compr. film.              | LABORMED PHARMA<br>S.A.                          | ROMÂNIA           | 3760 | 2011 | 03 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LILLY<br>2,5 mg              | compr. film.              | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3783 | 2011 | 04 |
| OLANZAPINUM                 | OLANZAPINA LILLY<br>5 mg                | compr. film.              | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3784 | 2011 | 04 |

|               |                                            |                            |                                           |                   |      |      |    |
|---------------|--------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------|-------------------|------|------|----|
| OLANZAPINUM   | OLANZAPINA LILLY<br>7,5 mg                 | compr. film.               | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.               | ROMÂNIA           | 3785 | 2011 | 04 |
| OLANZAPINUM   | OLANZAPINA LILLY<br>10 mg                  | compr. film.               | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.               | ROMÂNIA           | 3786 | 2011 | 04 |
| OLANZAPINUM   | OLANZAPINA LILLY<br>15 mg                  | compr. film.               | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.               | ROMÂNIA           | 3787 | 2011 | 04 |
| OLANZAPINUM   | OLANZAPINA LILLY<br>20 mg                  | compr. film.               | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.               | ROMÂNIA           | 3788 | 2011 | 04 |
| OLANZAPINUM   | OLANZAPINA LILLY<br>10 mg                  | pulb. pt. sol. inj.        | ELI LILLY ROMANIA<br>S.R.L.               | ROMÂNIA           | 3789 | 2011 | 02 |
| OMEPRAZOLUM   | OMEPRAZOL JENSON<br>20 mg                  | caps. gastrorez.           | JENSON<br>PHARMACEUTICAL<br>SERVICES LTD. | MAREA<br>BRITANIE | 3578 | 2011 | 31 |
| OMEPRAZOLUM   | OMEPRAZOL JENSON<br>40 mg                  | caps. gastrorez.           | JENSON<br>PHARMACEUTICAL<br>SERVICES LTD. | MAREA<br>BRITANIE | 3579 | 2011 | 31 |
| OMEPRAZOLUM   | OMEPRAZOL PFIZER<br>10 mg                  | caps. gastrorez.           | PFIZER EUROPE MA EEIG                     | MAREA<br>BRITANIE | 3638 | 2011 | 15 |
| OMEPRAZOLUM   | OMEPRAZOL PFIZER<br>20 mg                  | caps. gastrorez.           | PFIZER EUROPE MA EEIG                     | MAREA<br>BRITANIE | 3639 | 2011 | 19 |
| OMEPRAZOLUM   | OMEPRAZOL PFIZER<br>40 mg                  | caps. gastrorez.           | PFIZER EUROPE MA EEIG                     | MAREA<br>BRITANIE | 3640 | 2011 | 15 |
| OMEPRAZOLUM   | OMEPRAZOL<br>AUROBINDO 10 mg               | caps. gastrorez.           | AUROBINDO PHARMA<br>(MALTA) LIMITED       | MACEDONIA         | 3715 | 2011 | 15 |
| OMEPRAZOLUM   | OMEPRAZOL<br>AUROBINDO 20 mg               | caps. gastrorez.           | AUROBINDO PHARMA<br>(MALTA) LIMITED       | MACEDONIA         | 3716 | 2011 | 19 |
| OMEPRAZOLUM   | OMEPRAZOL<br>AUROBINDO 40 mg               | caps. gastrorez.           | AUROBINDO PHARMA<br>(MALTA) LIMITED       | MACEDONIA         | 3717 | 2011 | 15 |
| OXALIPLATINUM | OXALIPLATIN<br>ACTAVIS 5 mg/ml             | conc. pt. sol. perf.       | ACTAVIS GROUP PTC<br>EHF                  | ISLANDA           | 3641 | 2011 | 03 |
| OXALIPLATINUM | OXALIPLATIN EBEWE<br>5mg/ml                | conc. pt. sol. perf.       | EBEWE PHARMA<br>GES.M.B.H NFG. KG         | AUSTRIA           | 3682 | 2011 | 10 |
| PANTOPRAZOLUM | PIROSTOP 20 mg                             | compr.<br>gastrorezistente | M.R. PHARMA GMBH                          | GERMANIA          | 3687 | 2011 | 04 |
| PARACETAMOLUM | PARACETAMOL<br>ACTAVIS 24 mg/ml            | sol. orală                 | ACTAVIS GROUP PTC<br>EHF.                 | ISLANDA           | 3728 | 2011 | 06 |
| PERINDOPRILUM | PERINDOPRIL<br>ARGININA GENERICS<br>2,5 mg | compr. film.               | GENERICS (UK) LTD                         | MAREA<br>BRITANIE | 3568 | 2011 | 10 |

|                              |                                           |                             |                                    |                   |      |      |    |
|------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------|------|------|----|
| PERINDOPRILUM                | PERINDOPRIL<br>ARGININA GENERICS<br>5 mg  | compr. film.                | GENERICS (UK) LTD                  | MAREA<br>BRITANIE | 3569 | 2011 | 10 |
| PERINDOPRILUM                | PERINDOPRIL<br>ARGININA GENERICS<br>10 mg | compr. film.                | GENERICS (UK) LTD                  | MAREA<br>BRITANIE | 3570 | 2011 | 10 |
| PERINDOPRILUM                | PRESTPRIL 4 mg                            | compr.                      | LABORMED PHARMA<br>S.A.            | ROMÂNIA           | 3664 | 2011 | 06 |
| PERINDOPRILUM                | PRESTPRIL 8 mg                            | compr.                      | LABORMED PHARMA<br>S.A.            | ROMÂNIA           | 3665 | 2011 | 06 |
| PIRACETAMUM                  | NOOTROPIL 800 mg                          | compr. film.                | U.C.B. PHARMA S.A.                 | BELGIA            | 3562 | 2011 | 03 |
| PIRACETAMUM                  | NOOTROPIL 1200 mg                         | compr. film.                | U.C.B. PHARMA S.A.                 | BELGIA            | 3563 | 2011 | 05 |
| PRAMIPEXOLUM                 | PEXOGIES 0,18 mg                          | compr.                      | SYNTHON BV                         | OLANDA            | 3694 | 2011 | 02 |
| PRAMIPEXOLUM                 | PEXOGIES 0,7 mg                           | compr.                      | SYNTHON BV                         | OLANDA            | 3695 | 2011 | 02 |
| PROMESTRIENUM                | COLPOTROPHINE<br>10 mg                    | caps. vag.                  | LABORATOIRE<br>THERAMEX            | MONACO            | 3655 | 2011 | 01 |
| PROTOXID DE AZOT +<br>OXIGEN | KALINOX 50 %/<br>50 %                     | gaz medicinal,<br>comprimat | AIR LIQUIDE SANTE<br>INTERNATIONAL | FRANȚA            | 3727 | 2011 | 12 |
| QUETIAPINUM                  | QUEPSAN 25 mg                             | compr. film.                | PRO. MED. CS PRAHA<br>A.S.         | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3580 | 2011 | 08 |
| QUETIAPINUM                  | QUEPSAN 100 mg                            | compr. film.                | PRO. MED. CS PRAHA<br>A.S.         | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3581 | 2011 | 08 |
| QUETIAPINUM                  | QUEPSAN 200 mg                            | compr. film.                | PRO. MED. CS PRAHA<br>A.S.         | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3582 | 2011 | 08 |
| QUETIAPINUM                  | QUEPSAN 300 mg                            | compr. film.                | PRO. MED. CS PRAHA<br>A.S.         | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3583 | 2011 | 08 |
| QUETIAPINUM                  | QUEPSAN 400 mg                            | compr. film.                | PRO. MED. CS PRAHA<br>A.S.         | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3584 | 2011 | 03 |
| QUETIAPINUM                  | QUETIAPINE<br>ACCORD 25 mg                | compr. film.                | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED       | MAREA<br>BRITANIE | 3590 | 2011 | 14 |
| QUETIAPINUM                  | QUETIAPINE<br>ACCORD 100 mg               | compr. film.                | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED       | MAREA<br>BRITANIE | 3591 | 2011 | 14 |
| QUETIAPINUM                  | QUETIAPINE<br>ACCORD 150 mg               | compr. film.                | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED       | MAREA<br>BRITANIE | 3592 | 2011 | 14 |
| QUETIAPINUM                  | QUETIAPINE<br>ACCORD 200 mg               | compr. film.                | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED       | MAREA<br>BRITANIE | 3593 | 2011 | 14 |
| QUETIAPINUM                  | QUETIAPINE<br>ACCORD 300 mg               | compr. film.                | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED       | MAREA<br>BRITANIE | 3594 | 2011 | 14 |
| RABEPRAZOLUM                 | RABEPRAZOL                                | compr.                      | TEVA                               | ROMÂNIA           | 3679 | 2011 | 18 |

|                |                               |                            |                                   |                   |      |      |    |
|----------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------------------------|-------------------|------|------|----|
|                | TEVA 10 mg                    | gastrorezistente           | PHARMACEUTICALS S.R.L.            |                   |      |      |    |
| RABEPRAZOLUM   | RABEPRAZOL<br>TEVA 20 mg      | compr.<br>gastrorezistente | TEVA<br>PHARMACEUTICALS<br>S.R.L. | ROMÂNIA           | 3680 | 2011 | 18 |
| RANITIDINUM    | RANITIDINA<br>CLARIS 25 mg/ml | sol. inj./perf.            | CLARIS LIFESCIENCES<br>(UK) LTD.  | MAREA<br>BRITANIE | 3683 | 2011 | 03 |
| RISPERIDONUM   | RISPOLUX 0,5 mg               | film orodispersabil        | SANDOZ S.R.L.                     | ROMÂNIA           | 3585 | 2011 | 11 |
| RISPERIDONUM   | RISPOLUX 1 mg                 | film orodispersabil        | SANDOZ S.R.L.                     | ROMÂNIA           | 3586 | 2011 | 11 |
| RISPERIDONUM   | RISPOLUX 2 mg                 | film orodispersabil        | SANDOZ S.R.L.                     | ROMÂNIA           | 3587 | 2011 | 11 |
| RISPERIDONUM   | RISPOLUX 3 mg                 | film orodispersabil        | SANDOZ S.R.L.                     | ROMÂNIA           | 3588 | 2011 | 11 |
| RIVASTIGMINUM  | RIVASTIGMIN<br>WELDING 1,5 mg | caps.                      | WELDING GMBH &<br>CO KG           | GERMANIA          | 3765 | 2011 | 10 |
| RIVASTIGMINUM  | RIVASTIGMIN<br>WELDING 3 mg   | caps.                      | WELDING GMBH &<br>CO KG           | GERMANIA          | 3766 | 2011 | 10 |
| RIVASTIGMINUM  | RIVASTIGMIN<br>WELDING 4,5 mg | caps.                      | WELDING GMBH &<br>CO KG           | GERMANIA          | 3767 | 2011 | 10 |
| RIVASTIGMINUM  | RIVASTIGMIN<br>WELDING 6 mg   | caps.                      | WELDING GMBH &<br>CO KG           | GERMANIA          | 3768 | 2011 | 10 |
| ROSUVASTATINUM | ROSUVASTATINA<br>KRKA 5 mg    | compr. film.               | KRKA D.D.<br>NOVO MESTO           | SLOVENIA          | 3540 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSUVASTATINA<br>KRKA 10 mg   | compr. film.               | KRKA D.D.<br>NOVO MESTO           | SLOVENIA          | 3541 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSUVASTATINA<br>KRKA 15 mg   | compr. film.               | KRKA D.D.<br>NOVO MESTO           | SLOVENIA          | 3542 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSUVASTATINA<br>KRKA 20 mg   | compr. film.               | KRKA D.D.<br>NOVO MESTO           | SLOVENIA          | 3543 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSUVASTATINA<br>KRKA 30 mg   | compr. film.               | KRKA D.D.<br>NOVO MESTO           | SLOVENIA          | 3544 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSUVASTATINA<br>KRKA 40 mg   | compr. film.               | KRKA D.D.<br>NOVO MESTO           | SLOVENIA          | 3545 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSWERA 5 mg                  | compr. film.               | KRKA D.D. NOVO MESTO              | SLOVENIA          | 3546 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSWERA 10 mg                 | compr. film.               | KRKA D.D. NOVO MESTO              | SLOVENIA          | 3547 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSWERA 15 mg                 | compr. film.               | KRKA D.D. NOVO MESTO              | SLOVENIA          | 3548 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSWERA 20 mg                 | compr. film.               | KRKA D.D. NOVO MESTO              | SLOVENIA          | 3549 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSWERA 30 mg                 | compr. film.               | KRKA D.D. NOVO MESTO              | SLOVENIA          | 3550 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROSWERA 40 mg                 | compr. film.               | KRKA D.D. NOVO MESTO              | SLOVENIA          | 3551 | 2011 | 11 |
| ROSUVASTATINUM | ROMAZIC 5 mg                  | compr. film.               | PHARMACEUTICAL                    | POLONIA           | 3552 | 2011 | 01 |

|                |                                   |              |                                       |                   |      |      |    |
|----------------|-----------------------------------|--------------|---------------------------------------|-------------------|------|------|----|
|                |                                   |              | WORKS POLPHARMA SA                    |                   |      |      |    |
| ROSUVASTATINUM | ROMAZIC 10 mg                     | compr. film. | PHARMACEUTICAL<br>WORKS POLPHARMA SA  | POLONIA           | 3553 | 2011 | 01 |
| ROSUVASTATINUM | ROMAZIC 20 mg                     | compr. film. | PHARMACEUTICAL<br>WORKS POLPHARMA SA  | POLONIA           | 3554 | 2011 | 01 |
| ROSUVASTATINUM | ROMAZIC 40 mg                     | compr. film. | PHARMACEUTICAL<br>WORKS POLPHARMA SA  | POLONIA           | 3555 | 2011 | 01 |
| ROSUVASTATINUM | ROSUVASTATINA<br>RATIOPHARM 5 mg  | compr. film. | RATIOPHARM GMBH                       | GERMANIA          | 3718 | 2011 | 30 |
| ROSUVASTATINUM | ROSUVASTATINA<br>RATIOPHARM 10 mg | compr. film. | RATIOPHARM GMBH                       | GERMANIA          | 3719 | 2011 | 30 |
| ROSUVASTATINUM | ROSUVASTATINA<br>RATIOPHARM 20 mg | compr. film. | RATIOPHARM GMBH                       | GERMANIA          | 3720 | 2011 | 30 |
| SILDENAFILUM   | SILAXA 25 mg                      | compr. film. | MEDICO UNO PHARMA<br>KFT.             | UNGARIA           | 3734 | 2011 | 05 |
| SILDENAFILUM   | SILAXA 50 mg                      | compr. film. | MEDICO UNO PHARMA<br>KFT.             | UNGARIA           | 3735 | 2011 | 05 |
| SILDENAFILUM   | SILAXA 100 mg                     | compr. film. | MEDICO UNO PHARMA<br>KFT.             | UNGARIA           | 3736 | 2011 | 05 |
| SILDENAFILUM   | OLVION 50 mg                      | compr. film. | MEDOCHEMIE LTD.                       | CIPRU             | 3780 | 2011 | 04 |
| SILDENAFILUM   | OLVION 100 mg                     | compr. film. | MEDOCHEMIE LTD.                       | CIPRU             | 3781 | 2011 | 04 |
| TELMISARTANUM  | TELMARK 20 mg                     | compr. film. | GLENMARK<br>PHARMACEUTICALS<br>S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3595 | 2011 | 08 |
| TELMISARTANUM  | TELMARK 40 mg                     | compr. film. | GLENMARK<br>PHARMACEUTICALS<br>S.R.O. | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3596 | 2011 | 08 |
| TELMISARTANUM  | TELMARK 80 mg                     | compr. film. | GLENMARK<br>PHARMACEUTICALS S.R.O.    | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3597 | 2011 | 08 |
| TELMISARTANUM  | TANYDON 20 mg                     | compr. film. | GEDEON RICHTER<br>ROMANIA S.A.        | ROMÂNIA           | 3598 | 2011 | 08 |
| TELMISARTANUM  | TANYDON 40 mg                     | compr. film. | GEDEON RICHTER<br>ROMANIA S.A.        | ROMÂNIA           | 3599 | 2011 | 08 |
| TELMISARTANUM  | TANYDON 80 mg                     | compr. film. | GEDEON RICHTER<br>ROMANIA S.A.        | ROMÂNIA           | 3600 | 2011 | 08 |
| TELMISARTANUM  | ZMERTAN 20 mg                     | compr.       | SIGILLATA LIMITED                     | MAREA<br>BRITANIE | 3700 | 2011 | 10 |
| TELMISARTANUM  | ZMERTAN 40 mg                     | compr.       | SIGILLATA LIMITED                     | MAREA<br>BRITANIE | 3701 | 2011 | 10 |



|                                      |                                                                   |                                     |                                               |                   |      |      |    |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------|------|------|----|
| TELMISARTANUM                        | ZMERTAN 80 mg                                                     | compr.                              | SIGILLATA LIMITED                             | MAREA<br>BRITANIE | 3702 | 2011 | 10 |
| TERBINAFINUM                         | TERBINAFINA SCHOLL<br>1%                                          | cremă                               | SCHOLL CONSUMER<br>PRODUCTS LTD               | MAREA<br>BRITANIE | 3681 | 2011 | 02 |
| TIMOLOLUM                            | GELTIM 1 mg/g                                                     | gel oft. în recipient<br>unidoză    | LABORATOIRES THEA                             | FRANȚA            | 3622 | 2011 | 02 |
| TIOTROPIUM                           | SPIRIVA 18 micrograme                                             | caps. cu pulb.<br>inhal.            | BOEHRINGER<br>INGELHEIM<br>INTERNATIONAL GMBH | GERMANIA          | 3790 | 2011 | 08 |
| TOPOTECAMUM                          | TOPOTECAN ATB 1 mg                                                | pulb. pt. conc. pt.<br>sol. perf.   | ANTIBIOTICE S.A.                              | ROMÂNIA           | 3656 | 2011 | 01 |
| TOPOTECAMUM                          | TOPOTECAN ATB 4 mg                                                | pulb. pt. conc. pt.<br>sol. perf.   | ANTIBIOTICE S.A.                              | ROMÂNIA           | 3657 | 2011 | 01 |
| TRIMETAZIDINUM                       | TRIMELUZINE 35 mg                                                 | compr. elib. prel.                  | LUPIN (EUROPE) LTD                            | MAREA<br>BRITANIE | 3564 | 2011 | 24 |
| TRIMETAZIDINUM                       | TRIMEDAL 35 mg                                                    | compr. cu elib.<br>prel.            | ZENTIVA K.S.                                  | REPUBLICA<br>CEHĂ | 3747 | 2011 | 28 |
| TRIMETAZIDINUM                       | TRIMETAZIDINA ATB<br>35 mg                                        | compr. cu elib.<br>prel.            | ANTIBIOTICE S.A.                              | ROMÂNIA           | 3763 | 2011 | 01 |
| VACCIN COMBINAT                      | PEDIACEL                                                          | susp. inj. în seringă<br>preumplută | SANOFI PASTEUR SA                             | FRANȚA            | 3644 | 2011 | 05 |
| VACCIN HEPATITIC A<br>INACTIVAT      | HAVRIX JUNIOR 720<br>VACCIN HEPATITIC A<br>INACTIVAT,<br>ADSORBIT | susp. inj.                          | GLAXOSMITHKLINE<br>BIOLOGICALS S.A.           | BELGIA            | 3696 | 2011 | 05 |
| VACCIN MENINGOCOCIC<br>POLIZAHARIDIC | VACCIN<br>MENINGOCOCIC<br>POLIZAHARIDIC A+C                       | pulb. + solv. pt.<br>susp. inj.     | SANOFI PASTEUR S.A.                           | FRANȚA            | 3698 | 2011 | 02 |
| VALSARTANUM                          | VALSACOR 40 mg                                                    | compr. film.                        | KRKA D.D. NOVO MESTO                          | SLOVENIA          | 3612 | 2011 | 13 |
| VALSARTANUM                          | VALSACOR 80 mg                                                    | compr. film.                        | KRKA D.D. NOVO MESTO                          | SLOVENIA          | 3613 | 2011 | 13 |
| VALSARTANUM                          | VALSACOR 160 mg                                                   | compr. film.                        | KRKA D.D. NOVO MESTO                          | SLOVENIA          | 3614 | 2011 | 13 |
| VALSARTANUM                          | VALSARTAN TORRENT<br>40 mg                                        | compr. film.                        | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3670 | 2011 | 02 |
| VALSARTANUM                          | VALSARTAN TORRENT<br>80 mg                                        | compr. film.                        | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3671 | 2011 | 03 |
| VALSARTANUM                          | VALSARTAN TORRENT<br>160 mg                                       | compr. film.                        | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3672 | 2011 | 03 |
| VALSARTANUM                          | VALSARTAN TORRENT<br>320 mg                                       | compr. film.                        | TORRENT PHARMA<br>S.R.L.                      | ROMÂNIA           | 3673 | 2011 | 03 |

|              |                               |                                   |                       |                   |      |      |    |
|--------------|-------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|-------------------|------|------|----|
| VANCOMYCINUM | VANCOMICINA PFIZER<br>500 mg  | pulb. pt. conc. pt.<br>sol. perf. | PFIZER EUROPE MA EEIG | MAREA<br>BRITANIE | 3574 | 2011 | 01 |
| VANCOMYCINUM | VANCOMICINA PFIZER<br>1000 mg | pulb. pt. conc. pt.<br>sol. perf. | PFIZER EUROPE MA EEIG | MAREA<br>BRITANIE | 3575 | 2011 | 01 |
| VERAPAMILUM  | VERAPAMIL ARENA<br>80 mg      | caps.                             | ARENA GROUP S.A.      | ROMÂNIA           | 3589 | 2011 | 03 |
| ZOLPIDEMUM   | ZOLPIDEM PFIZER<br>10 mg      | compr. film.                      | PFIZER EUROPE MA EEIG | MAREA<br>BRITANIE | 3618 | 2011 | 31 |
| ZOPICLONUM   | SONLAX 7,5 mg                 | compr. film.                      | AS GRINDEKS           | LETONIA           | 3745 | 2011 | 03 |

**Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care  
Comisia Europeană a emis deciziile în trimestrul III 2011**

| DCI                        | Denumire comercială             | Forma farm.                       | Conc.   | Firma deținătoare                          | Țara              | Nr. APP |      |    |
|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------|--------------------------------------------|-------------------|---------|------|----|
| ACIDUM<br>IBANDRONICUM     | ACID IBANDRONIC<br>SANDOZ 50 mg | compr. film.                      | 50mg    | SANDOZ PHARMACEUTICALS<br>GMBH             | GERMANIA          | 685     | 2011 | 05 |
| BELIMUMABUM                | BENLYSTA                        | pulb. pt. conc.<br>pt. sol. perf. | 120mg   | GLAXO GROUP LIMITED                        | MAREA<br>BRITANIE | 700     | 2011 | 01 |
| BELIMUMABUM                | BENLYSTA                        | pulb. pt. conc.<br>pt. sol. perf. | 400mg   | GLAXO GROUP LIMITED                        | MAREA<br>BRITANIE | 700     | 2011 | 01 |
| BOCEPREVIRUM               | VICTRELIS                       | caps.                             | 200mg   | MERCK SHARP & DOHME LTD                    | MAREA<br>BRITANIE | 704     | 2011 | 01 |
| DABIGATRANUM<br>ETEXILATUM | PRADAXA 150mg                   | caps.                             | 150mg   | BOEHRINGER INGELHEIM<br>INTERNATIONAL GMBH | GERMANIA          | 442     | 2011 | 05 |
| DENOSUMAB                  | XGEVA 120mg                     | sol inj.                          | 70mg/ml | AMGEN EUROPE B.V.                          | OLANDA            | 703     | 2011 | 02 |
| EVEROLIMUS                 | VOTUBIA                         | compr.                            | 2,5mg   | NOVARTIS EUROPARM LTD.                     | MAREA<br>BRITANIE | 710     | 2011 | 03 |
| EVEROLIMUS                 | VOTUBIA                         | compr.                            | 5mg     | NOVARTIS EUROPARM LTD.                     | MAREA<br>BRITANIE | 710     | 2011 | 02 |
| EVEROLIMUS                 | VOTUBIA                         | compr.                            | 10mg    | NOVARTIS EUROPARM LTD.                     | MAREA<br>BRITANIE | 710     | 2011 | 02 |
| IPILIMUMABUM               | YERVOY 5mg/ml                   | conc. pt. sol.<br>perf.           | 5mg/ml  | BRISTOL-MYERS SQUIBB<br>PHARMA EEIG        | MAREA<br>BRITANIE | 698     | 2011 | 02 |
| LEVETIRACETAMUM            | LEVETIRACETAM<br>TEVA 250 mg    | compr. film.                      | 250mg   | TEVA PHARMA                                | OLANDA            | 701     | 2011 | 07 |
| LEVETIRACETAMUM            | LEVETIRACETAM<br>TEVA 500 mg    | compr. film.                      | 500mg   | TEVA PHARMA                                | OLANDA            | 701     | 2011 | 07 |
| LEVETIRACETAMUM            | LEVETIRACETAM<br>TEVA 750 mg    | compr. film.                      | 750mg   | TEVA PHARMA                                | OLANDA            | 701     | 2011 | 07 |
| LEVETIRACETAMUM            | LEVETIRACETAM<br>TEVA 1000mg    | compr. film.                      | 1000mg  | TEVA PHARMA                                | OLANDA            | 701     | 2011 | 07 |
| LINAGLIPTINUM              | TRAJENTA                        | compr.                            | 5mg     | BOEHRINGER INGELHEIM<br>INTERNATIONAL GMBH | GERMANIA          | 707     | 2011 | 11 |
| NEVIRAPINUM                | VIRAMUNE 50mg                   | compr. elib.<br>prel.             | 50mg    | BOEHRINGER INGELHEIM<br>INTERNATIONAL GMBH | GERMANIA          | 55      | 2011 | 01 |

|              |                                |                       |         |                                            |                   |     |      |    |
|--------------|--------------------------------|-----------------------|---------|--------------------------------------------|-------------------|-----|------|----|
| NEVIRAPINUM  | VIRAMUNE 100mg                 | compr. elib.<br>prel. | 100mg   | BOEHRINGER INGELHEIM<br>INTERNATIONAL GMBH | GERMANIA          | 55  | 2011 | 01 |
| NEVIRAPINUM  | VIRAMUNE 400mg                 | compr. elib.<br>prel. | 400mg   | BOEHRINGER INGELHEIM<br>INTERNATIONAL GMBH | GERMANIA          | 55  | 2011 | 01 |
| PRAMIPEXOLUM | PRAMIPEXOLE<br>ACCORD 0,088 mg | compr.                | 0,088mg | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED               | MAREA<br>BRITANIE | 728 | 2011 | 02 |
| PRAMIPEXOLUM | PRAMIPEXOLE<br>ACCORD 0,18 mg  | compr.                | 0,18mg  | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED               | MAREA<br>BRITANIE | 728 | 2011 | 02 |
| PRAMIPEXOLUM | PRAMIPEXOLE<br>ACCORD 0,35mg   | compr.                | 0,35mg  | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED               | MAREA<br>BRITANIE | 728 | 2011 | 02 |
| PRAMIPEXOLUM | PRAMIPEXOLE<br>ACCORD 0,7mg    | compr.                | 0,7mg   | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED               | MAREA<br>BRITANIE | 728 | 2011 | 02 |
| PRAMIPEXOLUM | PRAMIPEXOLE<br>ACCORD 1,1mg    | compr.                | 1,1mg   | ACCORD HEALTHCARE<br>LIMITED               | MAREA<br>BRITANIE | 728 | 2011 | 02 |