

ROMÂNIA

Buletin informativ

An. 12, Nr. 3 (47), trim. III 2010

*Agenția
Națională a
Medicamentului
și a
Dispozitivelor Medicale*

Hotărâri ale Consiliului științific al ANMDM

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2010

Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANM în trim. II 2010

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANM în trim. II 2010

Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. II 2010

- 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

- **ORDONANȚĂ DE URGENȚĂ nr. 72 din 30 iunie 2010** privind reorganizarea unor instituții din domeniul sanitar, precum și pentru modificarea unor acte normative din domeniul sănătății, **publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 452 din 2 iulie 2010** 5
- **HOTĂRÂREA GUVERNULUI ROMÂNIEI nr. 734/21.07.2010** privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, **publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531 din 29 iulie 2010** 9

HOTĂRÂRI ALE CONSILIULUI ȘTIINȚIFIC AL ANM

- **Hotărârea nr. 9/07.06.2010** referitoare la aprobarea strategiei de comunicare a Agenției Naționale a Medicamentului (2010-2014) 18
- **Hotărârea nr. 11/07.06.2010** referitoare la aprobarea Ghidului privind exprimarea concentrației în denumirea comercială a medicamentelor de uz uman 26
- **Hotărârea nr. 13/07.06.2010** referitoare la aprobarea Ghidului privind informațiile specifice României care trebuie să apară în “Chenarul albastru” de pe ambalajul secundar al medicamentelor de uz uman autorizate prin procedură centralizată 32
- **Hotărârea nr. 14/07.06.2010** referitoare la aprobarea politicii ANM de soluționare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale 38
- **Hotărârea nr. 15/07.06.2010** referitoare la aprobarea Ghidului de investigare a bioechivalenței 41
- **Hotărârea nr. 16/07.06.2010** referitoare la modificarea termenului de implementare a Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, aprobat prin HCS nr. 6/23.03.2010 74
- **Hotărârea nr. 17/03.09.2010** referitoare la alegerea Președintelui Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale 76
- **Hotărârea nr. 18/03.09.2010** referitoare la aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale 77

• Hotărârea nr. 19/03.09.2010 referitoare la aprobarea ca toate Hotărârile consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului, anterioare emiterii HG nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, să rămână în vigoare până la noi reglementări	82
• Hotărârea nr. 20/03.09.2010 referitoare la aprobarea Ghidului pentru evaluarea publicității la medicamentele de uz uman	83
• Hotărârea nr. 21/03.09.2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind redactarea autorizației de punere pe piață și a anexelor acesteia	105
• Hotărârea nr. 22/03.09.2010 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	122
• Hotărârea nr. 23/03.09.2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman	174
• Hotărârea nr. 24/03.09.2010 referitoare la aprobarea modalității de soluționare a cererilor pentru autorizarea/reînnoirea autorizației de punere pe piață pentru medicamente de uz uman depuse la Agenția Națională a Medicamentului (ANM) înainte de anul 2007	175
• Hotărârea nr. 25/03.09.2010 referitoare la aprobarea finalizării procedurii de aprobare prin ordin al ministrului sănătății a unor hotărâri cu caracter normativ ale Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului	177
• Hotărârea nr. 26/03.09.2010 referitoare la aprobarea introducerii în România a Sistemului Național de Trasabilitate a Medicamentelor	179
• Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2010	181
• Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață primite de ANM în trim. II 2010	184
• Medicamente autorizate de punere pe piață de ANM în trim. II 2010	186
• Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. II 2010 ..	192

ORDONANȚĂ DE URGENȚĂ nr. 72 din 30 iunie 2010

privind reorganizarea unor instituții din domeniul sanitar, precum și pentru
modificarea unor acte normative din domeniul sănătății

(Publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 452 din 2 iulie 2010)

În vederea eficientizării activității instituțiilor din domeniul sanitar, în acord cu prioritățile Guvernului de reformă în administrația publică,

ținând cont de urgența stabilirii unor măsuri economico-financiare la nivelul instituțiilor finanțate de la bugetul de stat din subordinea Ministerului Sănătății, ca urmare a recesiunii economice severe care pune în pericol stabilitatea economică a României, și pentru asigurarea respectării angajamentelor asumate de Guvernul României cu ocazia negocierilor acordurilor de împrumut cu organisme financiare în ceea ce privește nivelul deficitului bugetului general consolidat, pentru anul 2010,

în acest context, ținând cont de constrângerile bugetare, dar și pentru încadrarea în fondurile alocate, se impun regândirea întregului sistem instituțional, reorganizarea și reformarea, în regim de urgență, a instituțiilor din domeniul sănătății.

Având în vedere actualul context financiar mondial, asigurarea premiselor pentru constituirea de noi instituții care să se adapteze la situația financiară existentă corespunzătoare realității economice necesită adoptarea în regim de urgență a unor măsuri care să asigure o întărire în acest scop a cadrului legislativ existent.

Ținând seama de faptul că neadoptarea unei măsuri imediate ar conduce la imposibilitatea organizării corespunzătoare a activităților specifice și la imposibilitatea îmbunătățirii condițiilor de desfășurare a activităților din domeniul sanitar,

întrucât neadoptarea de măsuri imediate, prin ordonanță de urgență, ar conduce la dificultăți atât din punctul de vedere al organizării și funcționării, cât și din punct de vedere financiar, în ceea ce privește încadrarea în bugetul de venituri și cheltuieli aprobat,

în considerarea faptului că aceste elemente vizează interesul general public și constituie situații de urgență și extraordinare a căror reglementare nu poate fi amânată,

în temeiul art. 115 alin. (4) din Constituția României, republicată,

Guvernul României adoptă prezenta ordonanță de urgență.

Art. I. - Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 372 din 28 aprilie 2006, cu modificările și completările ulterioare, se modifică după cum urmează:

1. Articolul 14 va avea următorul cuprins:

"Art. 14 - Centrul Național pentru Organizarea și Asigurarea Sistemului Informațional și Informatic în Domeniul Sănătății, instituție publică de specialitate cu personalitate juridică în subordinea Ministerului Sănătății, se desființează, ca urmare a comasării prin absorbție și a preluării activității de către Institutul Național de Sănătate Publică."

2. La articolul 695, punctul 27 va avea următorul cuprins:

"27. autoritate competentă - Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, denumită în continuare ANMDM;"

3. În tot cuprinsul legii, sintagma "Agenția Națională a Medicamentului (ANM)" se înlocuiește cu sintagma "Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale".

Art. II. - Legea nr. 176/2000 privind dispozitivele medicale, republicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 79 din 24 ianuarie 2005, cu modificările ulterioare, se modifică după cum urmează:

1. Articolul 6 va avea următorul cuprins:

"Art. 6 - (1) Activitățile de evaluare prevăzute la art. 3 alin. (3), precum și cele de control prevăzute la art. 5 se realizează de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, denumită în continuare ANMDM.

(2) ANMDM se înființează ca urmare a comasării prin fuziune a Agenției Naționale a Medicamentului și a Oficiului Tehnic de Dispozitive Medicale."

2. La articolul 7, partea introductivă a alineatului (1) va avea următorul cuprins:

"Art. 7 - (1) În aplicarea prevederilor prezentei legi, ANMDM are următoarele atribuții principale:"

3. La articolul 7 alineatul (1), litera a) va avea următorul cuprins:

"a) elaborează proceduri tehnice specifice în domeniul dispozitivelor medicale, care se aprobă prin decizie a președintelui ANMDM;"

4. În tot cuprinsul legii, sintagma "Oficiul Tehnic de Dispozitive Medicale" se înlocuiește cu sintagma "Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale".

Art. III. - Organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale se aprobă prin hotărâre a Guvernului în termen de 15 zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență.

Art. IV. - Articolul III din Legea nr. 434/2004 pentru modificarea Legii nr. 176/2000 privind dispozitivele medicale, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1.009 din 2 noiembrie 2004, se abrogă.

Art. V. - Ordonanța Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 329 din 31 august 1998, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, se abrogă.

Art. VI. - (1) În termen de 15 zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență, instituțiile publice supuse reorganizării încheie protocoale de predare-primire.

Art. VI. - (1) În termen de 15 zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență, instituțiile publice supuse reorganizării încheie protocoale de predare-primire.

(2) Protocoalele de predare-primire prevăzute la alin. (1) cuprind creditele bugetare rămase neutilizate până la data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență, structurile de personal preluate, patrimoniul aferent instituțiilor care predau/fuzionează.

(3) Institutul Național de Sănătate Publică preia patrimoniul Centrului Național pentru Organizarea și Asigurarea Sistemului Informațional și Informatic în Domeniul Sănătății pe baza bilanțului contabil de închidere al acestuia, însoțit de balanța de verificare sintetică, contul de rezultat patrimonial, situația fluxurilor de trezorerie și celelalte anexe, ce se întocmesc la finele anului, împreună cu protocolul de predare-primire, încheiat în termen de 15 zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență.

(4) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale preia patrimoniul Agenției Naționale a Medicamentului și al Oficiului Tehnic de Dispozitive Medicale pe baza bilanțului contabil de închidere al acestora, însoțit de balanța de verificare sintetică, contul de rezultat patrimonial, situația fluxurilor de trezorerie și celelalte anexe, ce se întocmesc la finele anului, împreună cu protocolul de predare-primire, încheiat în termen de 15 zile de la data intrării în vigoare a prezentei ordonanțe de urgență.

Art. VII. - (1) Numărul maxim de posturi pentru unitățile cu personalitate juridică aflate în subordinea Ministerului Sănătății, finanțate integral de la bugetul de stat sau finanțate din venituri proprii și subvenții de la bugetul de stat, ori aflate în coordonarea Ministerului Sănătății, finanțate integral din venituri proprii, se aprobă prin hotărâre a Guvernului, potrivit legii.

(2) Încadrarea în numărul maxim de posturi prevăzut la alin. (1) se face prin ordin al ministrului sănătății.

(3) Încadrarea în numărul maxim de posturi se face în termenele și cu procedura stabilită de lege aplicabilă fiecărei categorii de personal.

PRIM-MINISTRU
EMIL BOC

Contrasemnează:
Ministrul sănătății,
Cseke Attila

Ministrul muncii, familiei și protecției sociale,
Mihai Constantin Șeitan

Ministrul finanțelor publice,
Sebastian Teodor Gheorghe Vlădescu

București, 30 iunie 2010.
Nr. 72.

HOTĂRĂRI ALE GUVERNULUI ROMÂNIEI
GUVERNUL ROMÂNIEI

HOTĂRÂRE
privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a
Dispozitivelor Medicale

(Publicată în: Monitorul Oficial al României Nr. 531 din 29 iulie 2010)

În temeiul art. 108 din Constituția României, republicată, precum și al art. III și art. VII alin. (1) din Ordonanța de urgență a Guvernului nr. 72/2010 privind reorganizarea unor instituții din domeniul sanitar, precum și pentru modificarea unor acte normative din domeniul sănătății,

Guvernul României adoptă prezenta hotărâre.

CAPITOLUL I
Dispoziții generale

Art. 1. – (1) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale este instituție publică cu personalitate juridică în subordinea Ministerului Sănătății, înființată potrivit legii, ca urmare a comasării prin fuziune a Agenției Naționale a Medicamentului și a Oficiului Tehnic de Dispozitive Medicale.

(2) Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, denumită în continuare *ANMDM*, are sediul în municipiul București, str. Aviator Sănătescu nr. 48, sectorul 1, și puncte de lucru, fără personalitate juridică, pentru activitățile privind dispozitivele medicale, în bd. Nicolae Titulescu nr. 58, sectorul 1, și în str. Episcop Radu nr. 49, sectorul 2.

(3) ANMDM se organizează și funcționează în conformitate cu dispozițiile legale în vigoare și cu regulamentul propriu de organizare și funcționare, aprobat prin ordin al ministrului sănătății.

(4) ANMDM poate înființa, cu acordul Ministerului Sănătății, unități teritoriale de inspecție și de control de laborator, precum și de control prin verificări periodice a dispozitivelor medicale, unități fără personalitate juridică.

Art. 2. – (1) Domeniul de activitate al ANMDM constă în autorizarea medicamentelor de uz uman, a unităților de producție și distribuție angro a medicamentelor de uz uman, supravegherea unităților de producție, distribuție angro și a calității medicamentelor în piață și controlul în utilizare al medicamentelor de uz uman, precum și evaluarea conformității dispozitivelor medicale, certificarea sistemelor de management, inspecția și controlul dispozitivelor medicale și ale unităților de tehnică medicală.

(2) ANMDM elaborează strategii și politici naționale în domeniul medicamentului și dispozitivelor medicale, în condițiile legii.

Art. 3. – Pentru realizarea obiectivelor din domeniul său de activitate, ANMDM exercită următoarele funcții:

a) de reglementare a activităților din domeniul medicamentelor de uz uman și dispozitivelor medicale, prin intermediul Ministerului Sănătății, pentru a se asigura realizarea cadrului juridic și elaborarea reglementărilor specifice;

b) de elaborare a politicilor și strategiilor naționale în domeniul medicamentului și dispozitivelor medicale;

c) de control, prin care se asigură supravegherea și controlul aplicării și respectării reglementărilor specifice domeniului său de activitate;

d) de reprezentare, prin care se asigură, în numele statului sau al Ministerului Sănătății, reprezentarea pe plan intern și extern, în domeniul său de activitate.

CAPITOLUL II

Atribuțiile ANMDM

Art. 4. – (1) În realizarea obiectivelor din domeniul său de activitate, ANMDM colaborează cu Ministerul Sănătății, Casa Națională de Asigurări de Sănătate, organizații profesionale, precum și cu alte organizații interne și internaționale din domeniul sanitar.

(2) În domeniul medicamentului, ANMDM are, în conformitate cu prevederile legale, următoarele atribuții principale:

a) elaborează norme, instrucțiuni și alte reglementări cu caracter obligatoriu, privind medicamentele de uz uman, pe care le supune aprobării Ministerului Sănătății;

b) eliberează autorizația de punere pe piață pentru medicamentele de uz uman; informează lunar Ministerul Sănătății cu privire la autorizațiile de punere pe piață eliberate;

c) supraveghează și controlează calitatea medicamentului de uz uman, prin inspecții periodice și activități de control planificate, precum și în toate situațiile în care există alerte privind calitatea și efectul acestora și răspunde la solicitările Ministerului Sănătății privind realizarea de inspecții și activități în domeniul său de competență;

d) autorizează și controlează studiile clinice care se efectuează, precum și locul de desfășurare a acestora, după caz, pentru medicamentele de uz uman, în conformitate cu regulile de bună practică în studiul clinic;

e) inițiază și/sau efectuează studii clinice sau preclinice și analize de laborator privind calitatea, eficacitatea și siguranța medicamentelor de uz uman, în scopul asigurării sănătății populației; pentru aceasta, colaborează cu unități de învățământ superior, de cercetare științifică sau de sănătate publică;

f) organizează, îndrumă și controlează activitatea de farmacovigilență, efectuează studii privind utilizarea medicamentelor de uz uman, elaborează și editează buletine de informare privind activitatea de farmacovigilență;

g) aprobă materialele publicitare pentru medicamentele de uz uman, în conformitate cu reglementările în vigoare;

h) elaborează și actualizează Nomenclatorul medicamentelor de uz uman, în care se precizează pentru fiecare medicament categoria din care acesta face parte, în funcție de modul de eliberare, cu sau fără prescripție medicală;

i) elaborează "Farmacopeea română" și cooperează cu organisme naționale și internaționale în acest domeniu;

j) asigură funcționarea unui serviciu de informare privind medicamentele de uz uman; elaborează și publică, în format electronic, Buletinul informativ al ANMDM, publicații de specialitate și de informare specifice;

k) furnizează, în condițiile legii, la solicitarea instituțiilor și a unităților din domeniul medical și farmaceutic, materiale de informare referitoare la medicamentele de uz uman și stabilește contravaloarea serviciului prestat;

l) colaborează cu Ministerul Sănătății și Casa Națională de Asigurări de Sănătate la elaborarea listei cu medicamente de uz uman din Nomenclatorul medicamentelor de uz uman de care beneficiază asigurații pe bază de prescripție medicală, cu sau fără contribuție personală;

m) hotărăște, după caz, suspendarea, retragerea sau modificarea autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele de uz uman și comunică Ministerului Sănătății, în termen de 48 de ore, decizia luată, însoțită de o notă justificativă;

n) prestează diverse servicii și activități specifice compartimentelor sale, cu excepția celor necesare persoanelor juridice, în vederea întocmirii dosarului pentru autorizarea medicamentelor de uz uman, cursuri de instruire;

o) inițiază, negociază și încheie acorduri și documente de cooperare internațională în domeniul medicamentelor de uz uman, în limita competențelor atribuite de lege, organizează activități de relații și colaborări internaționale în domeniul respectiv;

p) organizează reuniuni de lucru, cursuri și manifestări științifice în domeniul medicamentelor de uz uman;

q) constată încălcarea dispozițiilor legale în domeniul său de activitate și aplică sancțiunile corespunzătoare, în conformitate cu legislația în vigoare;

r) desfășoară alte activități specifice în domeniul medicamentelor de uz uman, precum și activități specifice dispuse de către Ministerul Sănătății;

s) eliberează certificat privind conformitatea cu buna practică de fabricație, precum și autorizație de fabricație/import, în baza inspecției făcute de inspectorii ANMDM;

ș) eliberează autorizații de funcționare pentru distribuitorii angro de medicamente, în conformitate cu prevederile legale, în baza inspecției făcute de inspectorii ANMDM;

t) identifică și alte domenii de desfășurare a unor acțiuni, în acord cu atribuțiile și cu obiectul său de activitate.

(3) În domeniul dispozitivelor medicale, ANMDM, în conformitate cu prevederile legale, are următoarele atribuții principale:

a) evaluează conformitatea dispozitivelor medicale și a sistemelor de management;

b) asigură servicii de expertiză tehnică de specialitate, inspecție și/sau control, după caz;

c) participă în cadrul comitetelor tehnice ale Asociației de Standardizare din România (ASRO) la elaborarea și adoptarea de standarde aplicabile în domeniul său de activitate;

d) colaborează cu instituții și organisme similare din alte țări, stabilește și încheie cu acestea, în condițiile legii, protocoale de recunoaștere reciprocă sau convenții de colaborare, după caz;

e) coordonează și derulează programe la nivel național cu finanțare internă și/sau internațională, în domeniul său de activitate;

f) formează și evaluează personalul de specialitate în domeniul dispozitivelor medicale;

g) asigură secretariatul Comisiei pentru dispozitive medicale, înființată potrivit Legii nr. 176/2000 privind dispozitivele medicale, republicată, cu modificările ulterioare;

h) desfășoară activități de documentare, implementare, cercetare și dezvoltare din domeniul său de activitate, în măsura în care prin aceste activități nu se aduce atingere cerințelor de independență și imparțialitate necesare în cadrul procesului de evaluare a conformității;

i) desfășoară activități de informare în domeniul său de activitate, de elaborare și de editare a publicațiilor de specialitate;

j) desfășoară orice alte activități, prin delegare de competențe din partea Ministerului Sănătății, potrivit legii, cu asigurarea respectării cerințelor de independență și imparțialitate;

k) constată încălcarea dispozițiilor legale în domeniul său de activitate și aplică sancțiunile corespunzătoare, în conformitate cu legislația în vigoare;

l) efectuează încercări și verificări pentru dispozitivele medicale și dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro second-hand privind performanțele și siguranța în vederea avizării;

m) efectuează controlul dispozitivelor medicale aflate în utilizare, prin verificări periodice de control și emiterea de buletine de verificări periodice;

n) emite avizul de utilizare pentru dispozitivele medicale și dispozitivele medicale pentru diagnostic in vitro second-hand;

o) efectuează auditul unităților tehnico-medice care solicită avizarea pentru activități de prestări servicii în domeniul dispozitivelor medicale, dispozitivelor medicale pentru diagnostic in vitro și dispozitivelor medicale implantabile active, după caz, în vederea eliberării avizului, potrivit legii;

p) efectuează auditul unităților tehnico-medicale care prestează activități de prestări servicii în domeniul dispozitivelor medicale, dispozitivelor medicale pentru diagnostic in vitro și dispozitivelor medicale implantabile active, după caz, în vederea verificării menținerii neschimbate a condițiilor care au stat la baza avizării.

(4) Până la notificarea noului organism de certificare, activitățile de evaluare a conformității dispozitivelor medicale și a sistemelor de management se desfășoară în continuare de către Oficiul Tehnic de Dispozitive Medicale (OTDM)/OTDM CERTIFICARE, organism de certificare notificat.

Art. 5. – (1) În vederea aplicării unitare a dispozițiilor legale privind asigurarea calității, eficacității și siguranței medicamentelor de uz uman și dispozitivelor medicale, ANMDM colaborează cu ministere, cu alte organe ale administrației publice centrale și locale, având dreptul de a solicita acestora documentele, datele și informațiile necesare îndeplinirii atribuțiilor sale.

(2) În exercitarea atribuțiilor de control, personalul împuternicit din cadrul ANMDM sau din unitățile teritoriale ale acesteia are dreptul să solicite, iar agenții economici și unitățile din sectorul public și privat au obligația să prezinte documente și să răspundă altor solicitări necesare verificării modului în care se aplică legislația din domeniul calității medicamentelor de uz uman și al dispozitivelor medicale.

CAPITOLUL III

Politicile și strategiile ANMDM

Art. 6. – ANMDM promovează și implementează politici naționale referitoare la domeniul său de activitate, prin aplicarea de strategii specifice.

Art. 7. – ANMDM monitorizează piața medicamentului și asigură controlul dispozitivelor medicale puse în funcțiune și utilizate, precum și controlul activităților de prestări servicii în domeniul dispozitivelor medicale din România, în vederea respectării și aplicării legislației specifice, urmărește statistici și prognoze care au legătură cu obiectul de activitate, în vederea elaborării și propunerii de acte normative.

CAPITOLUL IV

Organizarea și funcționarea ANMDM

Art. 8. – (1) ANMDM este condusă de un președinte și 2 vicepreședinți pentru atribuțiile și activitățile specifice domeniului medicamentelor de uz uman și, respectiv, dispozitivelor medicale, numiți, în condițiile legii, prin ordin al ministrului sănătății, pe o perioadă de 3 ani.

(2) Din punctul de vedere al salarizării, președintele și vicepreședinții se asimilează funcțiilor de director general, respectiv director general adjunct.

(3) În exercitarea atribuțiilor sale, președintele ANMDM emite decizii și instrucțiuni.

(4) Președintele ANMDM este ordonator terțiar de credite și reprezintă instituția în relațiile cu ministerele, cu autoritățile administrației publice, cu alte autorități și instituții publice din țară sau din străinătate, cu persoane fizice și juridice, precum și în justiție. Președintele ANMDM poate delega, prin decizie, unuia dintre cei 2 vicepreședinți exercitarea atribuției de ordonator terțiar de credite, precum și alte atribuții.

(5) ANMDM este structurată pe departamente organizate la nivel de direcții, în cadrul cărora funcționează servicii, birouri și compartimente, prin decizie a președintelui ANMDM. Numărul maxim de posturi este de 372, inclusiv președintele și cei 2 vicepreședinți.

(6) Structura organizatorică a unităților teritoriale de inspecție și/sau control și de supraveghere a pieței medicamentelor, precum și de control prin verificarea periodică a dispozitivelor medicale se aprobă prin decizie a președintelui ANMDM.

(7) Unitățile teritoriale de inspecție și/sau control și de supraveghere a pieței medicamentelor, precum și controlul prin verificarea periodică a dispozitivelor medicale sunt structuri fără personalitate juridică, în care își desfășoară activitatea personal tehnic de specialitate și de deservire, încadrate cu specialiști din domeniul sanitar, tehnic și cu personal de deservire.

Art. 9. – (1) Consiliul de administrație al ANMDM este constituit prin ordin al ministrului sănătății și este format din:

- a) președintele ANMDM;
- b) 2 vicepreședinți ai ANMDM;
- c) 2 reprezentanți ai Ministerului Sănătății.

(2) Președintele ANMDM este și președintele consiliului de administrație.

(3) Șefii de departamente din cadrul ANMDM participă la ședințele consiliului de administrație, fără drept de vot.

Art. 10. – Consiliul de administrație are următoarele atribuții:

- a) aprobă politica economică și financiară a ANMDM;
- b) avizează bugetul de venituri și cheltuieli și aprobă execuția acestuia;
- c) analizează oportunitatea și posibilitățile încheierii de contracte de colaborare și de prestări de servicii;
- d) avizează propunerile de tarife și tarife de urgență pentru activitățile desfășurate de ANMDM, precum și valoarea cotizației de menținere în vigoare a autorizațiilor de punere pe piață, care vor fi publicate în Monitorul Oficial al României, Partea I, după aprobarea acestora prin ordin al ministrului sănătății;
- e) avizează structura organizatorică a ANMDM, care se aprobă prin ordin al ministrului sănătății;
- f) avizează raportul anual de activitate al ANMDM;
- g) avizează Regulamentul de organizare și funcționare al ANMDM.

Art. 11. – (1) Consiliul de administrație se întrunește cel puțin o dată pe lună sau ori de câte ori este nevoie. Data întrunirii consiliului de administrație este stabilită în ședința anterioară a consiliului. Consiliul de administrație se poate întruni ori de câte ori este nevoie, la convocarea președintelui ANMDM sau a reprezentanților Ministerului Sănătății.

(2) Pe ordinea de zi a consiliului de administrație au prioritate propunerile președintelui, ale reprezentanților Ministerului Sănătății și cele care întrunesc votul unei majorități simple din numărul total al membrilor consiliului de administrație.

(3) Consiliul de administrație funcționează legal în condițiile unei majorități simple din numărul total al membrilor săi.

(4) Hotărârile se aprobă în consiliul de administrație cu majoritate simplă.

(5) Ordinea de zi și documentele aferente acesteia se comunică membrilor consiliului de administrație cu cel puțin 7 zile înainte de data întrunirii.

(6) Hotărârile consiliului de administrație se comunică spre informare ministrului sănătății.

Art. 12. – (1) Consiliul științific al ANMDM este constituit prin ordin al ministrului sănătății, la propunerea președintelui ANMDM, și este format din:

- a) președintele ANMDM și 2 membri ai ANMDM;
- b) un reprezentant al Academiei de Științe Medicale;
- c) un reprezentant al facultăților de medicină;
- d) un reprezentant al facultăților de farmacie;
- e) un medic clinician cu experiență;
- f) un reprezentant al Ministerului Sănătății;
- g) un reprezentant al Colegiului Farmaciștilor din România;
- h) un reprezentant al Colegiului Medicilor din România;
- i) un reprezentant al Asociației Producătorilor de Medicamente din România;
- j) un reprezentant al Asociației Române a Producătorilor Internaționali de Medicamente;
- k) un reprezentant al catedrei de bioinginerie medicală din cadrul învățământului superior.

(2) Nominalizarea membrilor prevăzuți la alin. (1) se face de către reprezentantul legal al instituțiilor implicate, la solicitarea președintelui ANMDM.

(3) Președintele consiliului științific este ales dintre membrii acestuia.

(4) Consiliul științific stabilește politica științifică a ANMDM.

(5) Consiliul științific se întrunește de cel puțin 3 ori pe an. Data întrunirii se stabilește în ședința acestuia. Consiliul științific se poate întruni ori de câte ori este nevoie, la solicitarea președintelui ANMDM, a Ministerului Sănătății sau a unei treimi din numărul membrilor săi.

(6) Pe ordinea de zi a ședințelor consiliului științific sunt incluse cu prioritate: activitatea științifică desfășurată de ANMDM între două ședințe, modul de punere în aplicare a politicii științifice a ANMDM, propuneri ale președintelui ANMDM, propuneri ale Ministerului Sănătății, ale Academiei de Științe Medicale

sau propuneri care întrunesc votul unei treimi din numărul membrilor consiliului științific.

(7) Consiliul științific poate delibera numai dacă sunt prezenți cel puțin jumătate plus unu din numărul membrilor săi.

(8) Hotărârile consiliului științific se aprobă cu majoritate simplă.

(9) Hotărârile consiliului științific cu caracter normativ se supun aprobării prin ordin al ministrului sănătății și se publică în Monitorul Oficial al României, Partea I; celelalte hotărâri ale consiliului științific care nu au caracter normativ se transmit spre informare ministrului sănătății.

(10) Regulamentul de organizare și funcționare a consiliului științific se adoptă în termen de 30 de zile de la data intrării în vigoare a prezentei hotărâri și se aprobă prin decizie a președintelui ANMDM.

Art. 13. – Componenta nominală a consiliului științific se aprobă pentru o perioadă de 3 ani, cu posibilitatea de reînnoire a mandatului.

Art. 14. – (1) Membrii consiliului științific și ai consiliului de administrație pot primi indemnizații de ședință de maximum 1% din salariul de bază al președintelui și pot deconta cheltuieli de transport, de cazare și diurnă, potrivit legii.

(2) Nu pot fi membri ai consiliului de administrație persoanele care, în mod direct sau prin soț/soție ori rude de gradul I, desfășoară activități sau dețin interese în societăți comerciale producătoare, distribuitoare sau importatoare de medicamente, conform legii.

(3) Membrii consiliului științific sunt obligați să declare interesele personale pe care le au ei, soțul, soția, precum și rudele de gradul I ale acestora față de societățile comerciale producătoare, distribuitoare sau importatoare de medicamente din țară ori din străinătate, înainte de numirea în funcție și ori de câte ori este nevoie sau intervin modificări în relația cu acestea.

(4) Membrii consiliului științific care se află într-un conflict de interese față de una dintre problemele dezbătute în ședințele consiliului științific trebuie să își declare formal abținerea și să părăsească sala de ședințe.

CAPITOLUL V

Dispoziții comune

Art. 15. – (1) Președintele și cei 2 vicepreședinți aduc la îndeplinire hotărârile consiliului de administrație și ale consiliului științific și răspund de întreaga activitate a ANMDM.

(2) Vicepreședinții ANMDM răspund de managementul calității și de implementarea în activitatea instituției a legislației europene în domeniul medicamentului și al dispozitivelor medicale.

CAPITOLUL VI

Finanțare

Art. 16. – Finanțarea cheltuielilor curente și de capital ale ANMDM se asigură de la bugetul de stat.

Art. 17. – Angajarea și salarizarea personalului ANMDM se fac potrivit prevederilor legale în vigoare.

CAPITOLUL VII

Dispoziții tranzitorii și finale

Art. 18. – (1) Întregul patrimoniu, precum și personalul Agenției Naționale a Medicamentului și al Oficiului Tehnic de Dispozitive Medicale se preiau de către ANMDM, pe bază de protocol de predare-preluare.

(2) Încadrarea în numărul maxim de posturi prevăzut la art. 8 alin. (5) se face cu respectarea procedurii și dispozițiilor legale aplicabile personalului contractual.

(3) Prevederile art. 8 alin. (2) se aplică de la data încetării valabilității contractului colectiv de muncă.

Art. 19. – Pe data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Guvernului nr. 2.281/2004 pentru aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a Oficiului Tehnic de Dispozitive Medicale, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 1.256 din 27 decembrie 2004.

PRIM-MINISTRU

EMIL BOC

Contrasemnează:

Ministrul sănătății,

Cseke Attila

Ministrul muncii, familiei și protecției sociale,

Mihai Constantin Șeitan

Ministrul finanțelor publice,

Sebastian Teodor Gheorghe Vlădescu

București, 21 iulie 2010.

Nr. 734.

HOTĂRÂREA**Nr. 9/07.06.2010****referitoare la aprobarea strategiei de comunicare
a Agenției Naționale a Medicamentului
(2010-2014)**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 07.06.2010, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. – Se aprobă strategia de comunicare a Agenției Naționale a Medicamentului (2010-2014), conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE

**Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
Acad. Prof. Dr. Victor Voicu**



STRATEGIA DE COMUNICARE A AGENȚIEI NAȚIONALE A MEDICAMENTULUI (2010-2014)

Introducere

Cel mai important dintre obiectivele strategice ale ANM îl constituie protejarea sănătății publice, prin exercitarea rolului primordial al ANM de garantare a respectării de către medicamentele autorizate a standardelor impuse, de garantare a eficacității acestora și a gradului lor acceptabil de siguranță. Pentru a aduce acest obiectiv la îndeplinire, cu succes, ANM trebuie să fie o sursă expertă și de încredere de informații exacte în domeniul medicamentului de uz uman, furnizate în timp util către cele mai importante părți interesate, care includ: profesioniștii din domeniul sănătății, cercetării și industriei, pacienții și publicul larg.

Domeniu de aplicare și scop

Prezentul document descrie cadrul activității de comunicare internă și externă în perioada 2010-2014, stabilind acțiunile cheie care se impun în vederea dezvoltării comunicării în această perioadă.

În timp ce strategia de comunicare va fi condusă și facilitată de Departamentul politici și strategii, prin Serviciul de comunicare, relații instituționale și farmacopee, aducerea acesteia la îndeplinire impune sprijinul și cooperarea întregului personal al agenției. Implementarea strategiei de comunicare depinde de implicarea efectivă a întregului colectiv al ANM în problemele legate de relația cu media, dezvoltarea website-ului ANM, înțelegerea necesităților părților interesate și organizarea de întâlniri cu acestea.

Obiectivul general al strategiei de comunicare îl constituie atingerea unui nivel superior de înțelegere a evaluării raportului beneficiu/risc și a modului în care ANM ia decizii în vederea exercitării atribuțiilor sale, precum și a stimulării activității de raportare a reacțiilor/eventimentelor adverse.

Strategia ANM de comunicare are ca scop:

- dezvoltarea activității de comunicare prin îmbunătățirea și dezvoltarea infrastructurii responsabile cu această activitate;

- evidențierea în raport cu alte organisme, respectiv recunoașterea ANM ca sursă expertă și de încredere, de informații exacte în domeniul medicamentului de uz uman;

- asigurarea unei largi disponibilități a informațiilor și a unei accesibilități imediate a acestora;

- asigurarea unei comunicări bilaterale, de calitate, cu diferitele părți interesate (prin schimbul de mesaje, punerea de întrebări);

- câștigarea încrederii în ANM, prin aducerea la îndeplinire, în mod constant, a tuturor obiectivelor propuse, indiferent de gradul de dificultate a problemei apărute.

Orice strategie de comunicare este bineînțeles un document viu și toate obiectivele propuse trebuie să fie suficient de flexibile pentru a răspunde mediului extern în continuă schimbare. De aceea, se impune ca strategia de comunicare să fie supusă unei evaluări permanente din partea conducerii, pentru a se asigura adaptarea acesteia la schimbările survenite în timp.

Mesaje cheie

Pentru a putea atinge cel mai important obiectiv strategic, de promovare și protejare a sănătății publice, agenția trebuie să fie în măsură să descrie, în mod constant, ce implică activitatea pe care o desfășoară în acest sens. Următoarele mesaje fundamentale definesc activitatea agenției și reprezintă mesajele cheie, la cel mai înalt nivel, pe care ANM va căuta să le transmită prin implementarea acestei strategii de comunicare:

- **ANM răspunde de asigurarea respectării de către medicamentele autorizate a standardelor impuse, precum și de asigurarea eficacității medicamentelor de uz uman și a gradului lor acceptabil de siguranță.**
- **Niciun medicament nu este lipsit de reacții adverse, esențial fiind ca raportul beneficiu/risc să fie pozitiv.**
- **ANM supraveghează siguranța medicamentelor de uz uman aflate în circuitul terapeutic prin activitatea de inspecție și farmacovigilență, adoptând prompt, ori de câte ori este necesar, deciziile care se impun în vederea protejării sănătății publicului.**
- **ANM urmărește asigurarea, pe cât de mult posibil, a accesului la informații pentru public.**
- **ANM urmărește asigurarea transparenței practicilor și procedurilor utilizate în instituție.**

Aceste mesaje cheie corespund, de fapt, cu elemente ale misiunii ANM, exprimând într-un limbaj clar și accesibil, obiectivele urmărite de agenție. Prin implementarea acestei strategii, ANM va comunica și va susține mesajele cheie, ori de câte ori va fi necesar, asigurându-se în același timp, prin autoevaluare permanentă, că ele continuă să se adreseze, cu claritate și precizie, audienței țintă a instituției.

Obiective

- sprijinirea misiunii ANM de promovare și protejare a sănătății publice prin furnizarea în timp util, a celor mai recente și exacte informații referitoare la medicamentele de uz uman;
- asigurarea unui înalt nivel de accesibilitate a informațiilor;
- identificarea unor modalități de asigurare a unui cât mai mare grad de **transparență** în procesul decizional, atât la nivelul ANM, cât și al industriei care aparține domeniului său de reglementare;
- informarea adecvată a profesioniștilor din domeniul sănătății în vederea îmbunătățirii nivelului de raportare a reacțiilor și evenimentelor adverse, a promovării utilizării medicamentelor de uz uman în condiții de siguranță (de exemplu, prin prescriere adecvată, căutarea și solicitarea de informații corespunzătoare de la ANM);
- respectarea integrală a cerințelor stabilite pentru lizibilitatea informațiilor din prospect și de pe etichetă și testarea prospectului de către utilizatori;
- punerea de informații la dispoziția publicului larg pentru a putea iniția și apoi dezvolta procesul de raportare a reacțiilor adverse de către pacient și, respectiv, promovarea unei decizii mai bine informate a pacientului privind utilizarea medicamentelor de uz uman;
- dezvoltarea și permanenta actualizare a website-ului ANM, recunoscut ca sursă de încredere pentru cele mai recente informații privind medicamentul de uz uman;
- promovarea înțelegerii riscurilor și îndreptarea atenției publicului asupra pericolului pe care îl presupune cumpărarea medicamentelor de pe internet;
- contribuția la o mai bună înțelegere din partea profesioniștilor din domeniul sănătății și a publicului larg, a faptului că niciun medicament nu este lipsit de riscuri, dar beneficiile sale pentru pacient și public justifică pe deplin riscurile, atâta timp cât raportul beneficiu/risc este pozitiv;
- conlucrarea între ANM și organisme profesionale din domeniu, mediul academic etc., astfel încât să se asigure o tematică adecvată programelor de instruire și formare profesională a profesioniștilor din domeniul sănătății, în ceea ce privește problematica siguranței și a riscului în prescrierea și utilizarea medicamentelor de uz uman;

- asigurarea recunoașterii activității ANM prin înțelegerea modului în care agenția reglementează efectiv domeniul medicamentului de uz uman;
- conceperea și implementarea a noi modalități de îmbunătățire a implicării pacientului și publicului în activitatea ANM și de valorizare la maximum a contribuției acestora la procesul decizional.

Priorități strategice

În vederea îndeplinirii misiunii sale, ANM își propune unele priorități strategice pentru dezvoltarea activităților de comunicare:

1. Îmbunătățirea fluxului de informații către profesioniștii din domeniul sănătății

ANM realizează faptul că majoritatea pacienților și a publicului iau contact în primul rând cu serviciile de sănătate, respectiv cu profesioniștii din domeniul sănătății, care îi tratează. De aceea, profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să li se furnizeze la timp, informații exacte, de înaltă calitate, care să îi ajute să sfătuiască pacienții în legătură cu utilizarea medicamentelor de uz uman.

Acesta este motivul pentru care agenția își va polariza atenția asupra furnizării informațiilor de care au nevoie profesioniștii din domeniul sănătății pentru a-i sfătui în mod adecvat pe pacienți și persoanele care îi îngrijesc.

În acest sens, ANM va urmări:

- revizuirea și actualizarea website-ului său în vederea unei accesibilități sporite a informației pentru toate părțile interesate, inclusiv pentru profesioniștii din domeniul sănătății ;
- evaluarea canalelor de comunicare folosite în mod curent în relația cu profesioniștii din domeniul sănătății: alerte rapide, probleme curente de farmacovigilență (scrisori de informare pentru medici/comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății, anunțuri în atenția medicilor practicieni, reglementări privind activitatea de farmacovigilență, prezentarea Rezumatelor caracteristicilor produselor, a prospectelor etc.).

2. Îmbunătățirea profilului de comunicator al ANM

ANM își asumă responsabilitatea relației de comunicare cu mass-media, constatându-se o creștere a cererii de interviuri pentru presa scrisă și televiziune. Prin exercitarea funcției de comunicator proactiv și reactiv, agenția își propune asigurarea unui echilibru între activitatea pe care o desfășoară și problemele cu care se confruntă.

3. Îmbunătățirea comunicării interne

Comunicarea internă se desfășoară pe mai multe niveluri, contribuind la aducerea la îndeplinire a obiectivelor agenției. Ca și multe alte organizații, ANM folosește intranetul și e-mail-urile, datorită rapidității și ușurinței cu care pot fi utilizate. Alte soluții alternative de comunicare internă sunt: ședințele operative ale conducerii ANM cu șefii diferitelor structuri interne și comisii ale agenției,

ședințele din cadrul unui departament/serviciu/birou, întâlnirile între departamente, publicațiile interne de pe intranet etc.

Agencia își propune:

- urmărirea continuă a dezvoltării unor abilități de comunicare mai eficiente ale angajaților săi în sensul comunicării interpersonale sau "față în față" (F-T-F, face to face);

- îmbunătățirea mecanismului de comunicare pe verticală (de "sus în jos"-urmând cursul ierarhic al organizației și de "jos în sus"-dinspre nivelele inferioare către cele superioare ale ierarhiei), în special în ceea ce privește:

- asigurarea posibilității de a primi „feedback”;

- creșterea vitezei de primire a „feedback”-ului;

- îmbunătățirea mecanismului de comunicare la nivel de grup, care se manifestă la nivelul departamentelor, serviciilor, birourilor, compartimentelor. Acest nivel se concentrează asupra împărtășirii informațiilor, discutării problemelor, coordonării sarcinilor, rezolvării problemelor și a formării unui consens.

- programarea unor întâlniri în cadrul agenției care să urmărească conștientizarea angajaților cu privire la rolul funcției de comunicare, la importanța asigurării unei bune comunicări interne pentru îndeplinirea misiunii ANM;

- colaborarea cu Departamentul de resurse umane în vederea elaborării unui program de instruire pentru dezvoltarea abilităților de comunicare ale angajaților ANM;

- reevaluarea canalelor existente de comunicare internă și concentrarea eforturilor în direcția dezvoltării comunicării bilaterale scrise și verbale.

4. Îmbunătățirea implicării pacienților și a publicului în activitatea agenției

ANM urmărește cu prioritate realizarea unei comunicări directe cu asociațiile pacienților și publicul larg, care să permită identificarea unor posibilități de implicarea a acestora în activitatea agenției, cum ar fi:

- planificarea de întâlniri cu grupurile de interese ale pacienților/publicului în vederea propunerii de specialiști care să participe la ședințele acestora;

- crearea unui „grup de referință” din rândul pacienților/publicului care, în cadrul colaborării cu ANM, să-și aducă contribuția la îmbunătățirea procesului decizional și a nivelului de înțelegere a problematicii siguranței și a riscului în prescrierea și utilizarea medicamentelor de uz uman.

5. Promovarea unei dezbateri informate cu privire la aspectele legate de raportul beneficiu/risc, care stau la baza activității ANM

- Dezbateră cu privire la aspectele legate de faptul că niciun medicament nu este lipsit de reacții adverse, esențial fiind ca raportul beneficiu/risc să fie pozitiv, va asigura un grad sporit de înțelegere a activității agenției și va constitui un exemplu de promovare a transparenței în politica și strategia ANM, ca autoritate națională de reglementare în domeniul medicamentului de uz uman.

Finanțarea în vederea realizării obiectivelor strategice propuse

1. Finanțarea activității de comunicare

Cu toate că la sfârșitul anului 2009, ANM a fost reorganizată ca instituție publică finanțată integral de la bugetul de stat (în conformitate cu *Legea nr. 329/2009 privind reorganizarea unor autorități și instituții publice, raționalizarea cheltuielilor publice, susținerea mediului de afaceri și respectarea acordurilor-cadru cu Comisia Europeană și Fondul Monetar Internațional*), agenția își propune menținerea în continuare a stabilității financiare printr-un exercițiu bugetar echilibrat, cu posibilitatea realizării unui excedent, fie pentru eventuale investiții, fie ca rezervă pentru situații dificile, neprevăzute.

De menționat este faptul că în momentul de față, din rațiuni economice, s-a renunțat la tipărirea atât a Buletinelor informative trimestriale ale ANM, cât și a broșurii cu Raportul anual de activitate al ANM, acestea fiind doar postate pe website-ul agenției. Difuzarea și pe suport de hârtie a acestor publicații specifice, ilustrative pentru activitatea desfășurată de ANM, către unele instituții ale statului interesate, facultățile de farmacie și de medicină din țară, unele personalități ale vieții medicale și farmaceutice, reprezentanțele companiilor farmaceutice din țară și din străinătate și respectiv către alte autorități naționale de reglementare în domeniul medicamentului, asigură, în bandă mai ***largă***, succesul strategiei de comunicare a agenției. De aceea, ANM își propune reluarea activității de tipărire/difuzare a acestor publicații de îndată ce această acțiune va fi realizabilă din punct de vedere financiar; se va asigura astfel posibilitatea unei estimări mai corecte, din partea profesioniștilor din domeniul sănătății, a partenerilor interni și externi, a ***eforturilor depuse constant de agenție pentru a fi recunoscută ca autoritate competentă europeană în domeniul medicamentului de uz uman***.

În funcție de resursele financiare, materiale și umane disponibile, agenția își propune dezvoltarea și diversificarea instrumentelor de comunicare, având în vedere faptul că o strategie eficientă de comunicare combină unele sau toate din următoarele instrumente: internet, publicații și alte materiale imprimare, comunicate de presă, interviuri, anunțuri importante, conferințe etc. Instrumentele folosite depind de obiectivele strategice, profilul publicului țintă (profesioniștii din domeniul sănătății, cercetării și industriei, pacienții și publicul larg), diversele avantaje și dezavantaje ale fiecărui instrument și nu în ultimul rând, de bugetul destinat comunicării.

2. Finanțarea ANM prin desfășurarea unor activități de comunicare

Agenția își propune identificarea, organizarea și promovarea unor activități de atragere de fonduri („*fund raising*”), bazate pe comunicare, cum ar fi: organizarea de conferințe, sesiuni de instruire etc.

Personalul implicat în realizarea obiectivelor strategiei de comunicare a ANM

ANM își propune, în funcție de evoluția crizei economice, realizarea unor acțiuni eficiente atât în vederea menținerii, dar și a recrutării de personal de înaltă calificare și cu un grad superior de motivare, care să aibă abilitățile de comunicare necesare îndeplinirii obiectivelor și priorităților strategiei de comunicare a agenției.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale 25

CONCLUZII

Agencia Națională a Medicamentului, creată în 1999, este în prezent o instituție recunoscută pe plan european și internațional ca o instituție pe deplin capabilă să răspundă exigențelor impuse de statutul de autoritate de reglementare în domeniul medicamentului de uz uman, a unui stat membru al Uniunii Europene.

Cel mai important dintre obiectivele strategice ale ANM îl constituie protejarea sănătății publice, prin exercitarea rolului primordial al ANM de garantare a respectării de către medicamentele autorizate a standardelor impuse, de garantare a eficacității acestora și a gradului lor acceptabil de siguranță. Pentru a aduce acest obiectiv la îndeplinire, cu succes, ANM trebuie să fie o sursă expertă și de încredere de informații exacte în domeniul medicamentului de uz uman, furnizate în timp util către cele mai importante părți interesate, care includ: profesioniștii din domeniul sănătății, cercetării și industriei, pacienții și publicul larg.

HOTĂRÂREA**Nr. 11/07.06.2010****referitoare la aprobarea Ghidului privind exprimarea concentrației în
denumirea comercială a medicamentelor de uz uman**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 07.06.2010, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se aprobă Ghidul privind exprimarea concentrației în denumirea comercială a medicamentelor de uz uman, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE

**Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
Acad. Prof. Dr. Victor Voicu**

GHID
privind exprimarea concentrației în denumirea comercială a medicamentelor
de uz uman

CAPITOLUL I
Introducere și baza legală

Art. 1. – (1) Prezentul ghid este o traducere în limba română și o adaptare a “Recomandărilor privind exprimarea concentrației în denumirea comercială a medicamentelor de uz uman autorizate prin procedură centralizată”, elaborate de Grupul de lucru pentru verificarea calității documentelor (QRD) al Agenției Europene a Medicamentului (EMA);

(2) Ghidul prezintă recomandări privind exprimarea consecventă a concentrației în autorizația de punere pe piață, la secțiunea “Denumirea de autorizare”, precum și în anexele acesteia:

- anexa 1, prospect, în titlu;
- anexa 2, Rezumatul caracteristicilor produsului, la punctul 1 “Denumirea comercială a medicamentelor”;
- anexa 3, informații privind etichetarea, la punctul 1 “Denumirea comercială a medicamentului”.

Art. 2. – Conform art. 769. alin. (1) litera (a) din Legea nr. 95/2006 (numită în continuare Lege) privind reforma în domeniul sănătății, cu modificările și completările ulterioare, care transpune art. 54 litera (a) din Directiva 2001/83/CE care transpune art. 59. alin. (1) litera (a), în prospect, pentru identificarea medicamentului se vor specifica denumirea medicamentului, urmată de concentrație și forma farmaceutică.

Art. 3. – Conform art. 708 din Lege care transpune art. 11 din Directiva 2001/83/CE, la punctul 1 “Denumirea comercială a medicamentului” din Rezumatul caracteristicilor produsului (denumit în continuare RCP) trebuie să se menționeze denumirea medicamentului urmată de concentrație și forma farmaceutică.

Art. 4. – (1) Conform art. 763. litera (a) din Lege, care transpune art. 54 litera (a) din Directiva 2001/83/CE, pe ambalajul secundar al medicamentului sau, în cazul în care nu există ambalaj secundar, pe ambalajul primar, trebuie să apară următoarele informații: denumirea medicamentului urmată de concentrație și forma farmaceutică, acestea constituind denumirea comercială.

(2) Substanța/substanțele activă/active se va/vor menționa imediat după denumirea comercială.

Art. 5. - Conform art. 17. alin. (1) din Ghidul referitor la RCP, concentrația este cantitatea relevantă pentru identificarea și utilizarea medicamentului și trebuie

să fie în concordanță cu cantitatea declarată la punctul 2. „Compoziția calitativă și cantitativă” și la punctul 4.2 „Doze și mod de administrare”.

Art. 6. – (1) Scopul prezentului ghid este de a furniza cele mai relevante informații privind conținutul medicamentului în vederea utilizării sale adecvate, identificării și deosebirii mai ușoare față de alte formulări în vederea prescrierii de către medic; de asemenea, se vor lua în considerare și alte aspecte ale abordării terapeutice.

(2) La punctele 2 din RCP, 6 din prospect și 2 din Informații privind etichetarea, se furnizează informații complete referitoare la compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului în ceea ce privește substanța/substanțele activă/active.

(3) Ca urmare, poate să nu fie necesar să se includă anumite informații “redundante” în concentrație, care pot fi găsite în alte puncte ale Rezumatului caracteristicilor produsului, prospectului și informațiilor privind etichetarea.

CAPITOLUL II

Domeniu de aplicare

Art. 7. – (1) Prezentul ghid se aplică cererilor pentru autorizarea de punere pe piață a medicamentelor prin procedură națională începând din septembrie 2010.

(2) În cazul medicamentelor autorizate de punere pe piață anterior acestei date, prezentul ghid se aplică cu ocazia reînnoirii autorizației.

CAPITOLUL III

Recomandări privind exprimarea concentrației în denumirea comercială a medicamentelor de uz uman

Art. 8. – (1) Exprimarea concentrației se va face în funcție de forma farmaceutică și având în vedere dacă medicamentul este unidoză sau multidoză.

(2) Nu se recomandă exprimarea concentrației în procente.

Art. 9. – (1) În cazul în care concentrația în denumirea comercială a medicamentului va reflecta numai cantitatea totală a substanței active din ambalaj, alte puncte ale Rezumatului caracteristicilor produsului, prospectului și informațiilor privind etichetarea vor trebui să conțină o referire clară la volumul total și, de asemenea, la concentrația pe unitatea de volum.

(2) În mod similar, în cazul în care concentrația din denumirea medicamentului este exprimată pe unitatea de volum, alte puncte ale Rezumatului caracteristicilor produsului vor trebui să menționeze clar cantitatea totală de substanță activă și volumul total al medicamentului.

Art. 10. – Recomandările privind exprimarea concentrației în denumirea comercială a medicamentelor de uz uman sunt prezentate în anexa nr. 1 care face parte integrantă din acest ghid.

ANEXA NR. 1

Forma farmaceutică	Formulare/ ambalaj primar ¹	Exprimarea concentrației în denumirea comercială ²	Unitatea/unitățile de măsură
Preparate orale			
Forme solide - unitate dozată (de exemplu comprimate, capsule)	Unidoză	Cantitatea pe unitatea dozată	X mg ⁵
Forme solide (de exemplu granule)	Multidoză	Cantitatea pe unitatea de masă	X mg/g
Forme semisolide (de exemplu pastă orală, gel oral)	Unidoză	Cantitatea totală din ambalaj	X mg
Forme semisolide (de exemplu pastă orală, gel oral)	Multidoză	Cantitatea pe unitatea de masă	X mg/g
Forme lichide (de exemplu în fiole, plicuri)	Unidoză	Cantitatea totală din ambalaj	X mg
Forme lichide (de exemplu soluție orală)	Multidoză	Cantitatea pe unitatea de volum sau cantitatea pe unitatea de volum a dispozitivului de măsurat	X mg/ml ⁶ sau X mg/Y ml, dacă este disponibil un dispozitiv de măsurare adecvat
Pulbere/granule pentru forme lichide	Unidoză	Cantitatea totală din ambalaj	X mg
Pulbere/granule pentru forme lichide	Multidoză	Cantitatea pe unitatea de volum după reconstituire sau cantitatea pe unitatea de volum a dispozitivului de măsurat	X mg/ml sau X mg/Y ml, dacă este disponibil un dispozitiv de măsurare adecvat
Preparate parenterale			
Preparate lichide	Unidoză ("utilizare totală" ³)	Cantitatea totală din ambalaj	X mg
Preparate lichide	Unidoză ("utilizare parțială" ⁴)	Cantitatea pe unitatea de volum	X mg/ml
Preparate lichide	Multidoză	Cantitatea pe unitatea de volum	X mg/ml

Pulbere pentru preparate lichide cu sau fără solvent	Unidoză	Cantitatea totală din ambalaj	X mg
Pulbere pentru preparate lichide cu sau fără solvent	Multidoză	Cantitatea pe unitatea de volum după reconstituire ⁷	X mg/ml
Concentrat	Unidoză (“utilizare totală”)	Cantitatea totală pe ambalaj	X mg
Concentrat	Unidoză (“utilizare parțială”)	Cantitatea pe unitatea de volum înainte de diluare	X mg/ml
Concentrat	Multidoză	Cantitatea pe unitatea de volum înainte de diluare	X mg/ml
Implanturi			
Implanturi		Cantitatea totală din implant	X mg
Preparate cutanate, transdermice, rectale, vaginale, oromucozale, gingivale			
Preparate solide (de exemplu supozitoare, comprimate, capsule)	Unidoză	Cantitatea pe unitatea dozată	X mg
Preparate solide (de exemplu pulbere)	<u>Multidoză</u>	Cantitatea pe unitatea de masă	X mg/g
Preparate transdermice pentru utilizare sistemică (de exemplu plasure transdermic)	Unidoză	Cantitatea eliberată pe unitatea de timp	X micrograme/Y ore
Preparate transdermice pentru utilizare locală (de exemplu plasure transdermic)	Unidoză	Cantitatea totală din plasure	X mg
Preparate semisolide (de exemplu cremă, gel, unguent)	Unidoză/ Multidoză	Cantitatea pe unitatea de masă	X mg/g
Forme lichide	Unidoză	Cantitatea totală din ambalaj	X mg
Forme lichide	Multidoză	Cantitatea pe unitatea de volum	X mg/ml
Preparate de inhalat			
Preparate de inhalat (de exemplu capsule, emulsie presurizată, soluție presurizată, suspensie presurizată, gaz	Unidoză/ Multidoză	Cantitatea pe doza eliberată	X micrograme/doză sau X mg/doză

Soluție/ suspensie/ emulsie de inhalat prin nebulizator	Unidoză	Cantitatea totală din ambalaj	X mg
Soluție/ suspensie/ emulsie de inhalat prin nebulizator	Multidoză	Cantitatea pe unitatea de volum	X mg/ml
Preparate oftalmice, auriculare și nazale			
Forme lichide	Unidoză/ Multidoză	Cantitatea pe unitatea de volum	X mg/ml
Forme semisolide (de exemplu unguent)	Unidoză/ Multidoză	Cantitatea pe unitatea de masă	X mg/g

¹Un ambalaj unidoză conține o cantitate de medicament destinată utilizării totale sau parțiale într-o singură administrare. Un ambalaj multidoză conține o cantitate de medicament destinată administrării a două sau mai multe doze [Farmacopeea Europeană – Ediția a 6-a 2009 (6.4)]

²Cantitatea substanței active sau a entității active, dacă este cazul. De asemenea, recomandările se aplică oricăror alte unități.

³Utilizare totală: cantitatea din ambalajul primar este administrată în totalitate într-o singură priză.

⁴Utilizare parțială: în cazul în care doza este calculată în mg/kg sau mg/m² și orice cantitate rămasă neutilizată trebuie aruncată.

⁵În cazul exprimării concentrației sub formă de cantitate totală de substanță activă din ambalaj, pe ambalaj trebuie să apară, de asemenea, volumul total sau conținutul total pe volumul total.

⁶În cazul în care concentrația este exprimată în cantitate de substanță activă pe mililitru, pe ambalaj trebuie să apară, de asemenea, cantitatea totală pe volumul total.

⁷În cazul în care există o recomandare unică privind volumul solventului pentru reconstituire, concentrația poate fi exprimată alternativ sub formă de cantitate totală pe volum total după reconstituire “X mg/Y ml”.

HOTĂRÂREA**Nr. 13/07.06.2010**

**referitoare la aprobarea Ghidului privind informațiile specifice României
care trebuie să apară în "Chenarul albastru" de pe ambalajul secundar al
medicamentelor de uz uman autorizate prin
procedură centralizată**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 07.06.2010, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă Ghidul privind informațiile specifice României care trebuie să apară în "Chenarul albastru" de pe ambalajul secundar al medicamentelor de uz uman autorizate prin procedură centralizată, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă hotărârea Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 7/29.02.2008 referitoare la aprobarea Ghidului privind informațiile specifice României care trebuie să apară în "Chenarul albastru" de pe ambalajul secundar al medicamentelor de uz uman autorizate prin procedură centralizată.

PREȘEDINTELE

**Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
Acad. Prof. Dr. Victor Voicu**

GHID

privind informațiile specifice României care trebuie să apară în "Chenarul albastru" de pe ambalajul secundar al medicamentelor de uz uman autorizate prin procedură centralizată

Art. 1. - Prezentul ghid preia principiile de bază prevăzute în "Ghidul referitor la informațiile privind etichetarea pentru medicamentele de uz uman autorizate prin procedură centralizată" publicat în Informații pentru solicitanți (Notice to Applicants = NtA) în februarie 2008, care descrie modul în care se aplică prevederile Directivei 2001/83/CE actualizate, inclusiv prevederile opționale din art. 57 și 62, în cazul autorizațiilor emise pentru medicamentele autorizate centralizat.

Art. 2. – Art. 57 din Directiva 2001/83/CE actualizată prevede faptul că statele membre pot cere deținătorilor de autorizații de punere pe piață să utilizeze anumite forme de etichetare care să facă posibilă:

- a) indicarea prețului;
- b) indicarea condițiilor de rambursare;
- c) indicarea clasificării pentru eliberare;
- d) identificarea și autentificarea medicamentelor.

Art. 3. - Informațiile specifice statelor membre trebuie să fie incluse pe etichetă într-o casetă denumită "Chenarul albastru" (Blue Box) care trebuie să apară pe o singură față a ambalajului și să fie prezentate în limba oficială a statului membru respectiv, al cărui nume trebuie specificat.

Art. 4. - Locul de pe ambalajul secundar unde se plasează "Chenarul albastru" trebuie să fie practic același pentru toate statele membre.

Art. 5. – (1) În cazul în care se intenționează ca același ambalaj să fie comercializat în mai multe state membre, este preferabil să existe un singur "Chenar albastru" care să conțină informațiile relevante pentru fiecare stat membru.

(2) În cazul în care aceasta nu se poate realiza, fiecare "Chenar albastru" trebuie să aibă practic aceeași dimensiune și să apară pe aceeași față a ambalajului secundar.

Art. 6. – În ceea ce privește clasificarea pentru eliberare, datorită faptului că cele două categorii principale de clasificare pentru eliberare (numai cu prescripție medicală și fără prescripție medicală) sunt incluse în etichetarea obișnuită, în "Chenarul albastru" trebuie incluse numai simbolurile și/sau expresiile utilizate în statele membre pentru subcategoriile de clasificare, dacă acestea există.

Art. 7. - Informațiile specifice României care trebuie incluse în "Chenarul albastru" se referă la expresiile utilizate pentru subcategoriile de clasificare pentru eliberare și la simboluri și pictograme utilizate în conformitate cu prevederile art. 772 din Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII-

Medicamentul, care transpune prevederile art. 62 din Directiva 2001/83/CE actualizate.

Art. 8. – În vederea uniformizării clasificării pentru eliberare între medicamentele autorizate prin procedură națională, de recunoaștere mutuală și descentralizată, reglementată prin HCS nr. 12/07.06.2010, și cele autorizate prin procedură centralizată, expresiile utilizate în România pentru subcategoriile de clasificare a medicamentelor autorizate prin procedură centralizată se modifică după cum urmează:

-PRF - pentru medicamentele care se eliberează în farmacie pe bază de prescripții medicale care se rețin la farmacie (prescripții medicale care nu pot fi refolosite) [art. 780, alin. (2), lit. a) din Legea nr. 95/2006];

-P6L - pentru medicamentele care se eliberează în farmacie pe bază de prescripții medicale valabile 6 luni, care pot să rămână la pacienți (prescripții medicale care pot fi refolosite) [art. 780, alin. (2), lit. a) din Legea nr. 95/2006];

-PS - pentru medicamentele care se eliberează în farmacie pe bază de prescripții medicale speciale (prescripții securizate - pentru stupefiante și psihotrope) [art. 780, alin. (2), lit. b) din Legea nr. 95/2006];

-PR – pentru medicamentele care fac obiectul unei prescripții medicale restrictive:

- medicamente care deși sunt destinate utilizării în ambulatoriu, necesită o prescripție medicală întocmită de un medic specialist și o supraveghere specială de-a lungul tratamentului, datorită faptului că pot provoca reacții adverse grave [art. 780, alin. (2), lit. c) coroborat cu art. 781 alin. (3), liniuța întâi din Legea nr. 95/2006];
- medicamente care sunt utilizate în tratamentul bolilor ce trebuie să fie diagnosticate în spital sau în instituții care dețin echipamente de diagnosticare adecvate, chiar dacă administrarea și continuarea tratamentului pot fi efectuate în altă parte [art. 780, alin. (2), lit. c) coroborat cu art. 781 alin. (3), liniuța doi din Legea nr. 95/2006];
- medicamente care pot fi utilizate **numai** în spital datorită caracteristicilor lor farmaceutice sau noutății lor ori intereselor pentru sănătatea publică [art. 780, alin. (2), lit. c) coroborat cu art. 781 alin. (3), liniuța a treia din Legea nr. 95/2006].

Art. 9. – Simbolurile sau pictogramele utilizate în România, în conformitate cu prevederile art. 772 din Legea nr. 95/2006 care transpune art. 62 din Directiva 2001/83/CE modificată, sunt:

- semnul distinctiv pentru medicamentele contraindicate conducătorilor de vehicule;

- simbolul internațional de avertizare pentru materiale inflamabile, pentru medicamentele care conțin asemenea materiale;

- simbolul internațional de avertizare pentru medicamentele radiofarmaceutice.

Art. 10. - Modul în care trebuie incluse informațiile specifice pentru România în “Chenarul albastru” este prezentat în anexa nr. 1 care face parte integrantă din prezentul ghid și care este publicată și în anexa la “Ghidul referitor la informațiile privind etichetarea pentru medicamentele de uz uman autorizate prin procedură centralizată” din Informații pentru solicitanți (Notice to Applicants = NtA).

**Informațiile specifice României care trebuie să apară în
“Chenarul albastru” de pe ambalajul secundar al medicamentelor de uz
uman autorizate prin procedură centralizată**

ROMÂNIA

Prețul

Nu există nici o cerință/obligație ca prețul să apară pe ambalaj. Cu toate acestea, în conformitate cu legislația națională, prețul va fi plasat în „Chenarul albastru”, de către farmacist.

Condițiile de rambursare

Nu există nici o cerință/obligație să apară pe ambalaj condițiile de rambursare.

Clasificarea medicamentelor pentru eliberare

Următoarele mențiuni trebuie să apară în „Chenarul albastru”:

Pentru medicamente care se eliberează în farmacie pe bază de prescripții medicale care se rețin la farmacie – **PRF**

Pentru medicamente care se eliberează în farmacie pe bază de prescripții medicale valabile 6 luni, care pot să rămână la pacienți - **P6L**

Pentru medicamente care se eliberează în farmacie pe bază de prescripții medicale speciale (stupefiante și psihotrope) – **PS**

Pentru medicamente care se eliberează pe bază de prescripții medicale în condiții restrictive - **PR**

Identificare și autentificare

Codul de bare este permis pe ambalaj, dar nu obligatoriu.

Reprezentanța locală

Este permisă, dar nu obligatorie. Se vor menționa numele, telefonul și/sau e-mail-ul. Adresa se poate include, în limita spațiului disponibil, și dacă este menționată în prospect.

Informații conform articolului 62 al Directivei 2001/83/EEC: simboluri și pictograme

Pe ambalajele secundare ale medicamentelor contraindicate conducătorilor de vehicule trebuie să fie aplicat un semn distinctiv, un triunghi echilateral cu vârful în sus, de culoare albă, cu laturile de culoare roșie, cu lungimea de 10 mm și grosimea de 1.5 mm, având în centru semnul exclamării de culoare neagră, încadrat într-un pătrat alb cu latura de 15 mm



Medicamentele care conțin materiale inflamabile trebuie să poarte simbolul internațional de avertizare:



Medicamentele radiofarmaceutice trebuie să poarte simbolul internațional de avertizare:



HOTĂRÂREA**Nr. 14/07.06.2010****referitoare la aprobarea politicii ANM de soluționare a propunerilor de
denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 07.06.2010, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. – Se aprobă politica ANM de soluționare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE

**Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
Acad. Prof. Dr. Victor Voicu**

Politica Agenției Naționale a Medicamentului de soluționare a propunerilor de denumiri comerciale tip “umbrelă” și alte denumiri comerciale

Ținând cont de numeroasele cereri primite de ANM din partea unor deținători de autorizații de punere pe piață (DAPP), prin care se solicită aprobarea unor denumiri comerciale tip “umbrelă” și a altor denumiri comerciale, precum și de prevederile HCS nr. 3/2005 referitoare la aprobarea Ghidului privind denumirile comerciale de tip „umbrelă” aprobată prin Ordinul ministrului sănătății nr. 1453/2005 și ale HCS nr. 2/2008 referitoare la aprobarea Ghidului privind denumirea medicamentelor de uz uman, ANM formulează următoarele puncte de vedere:

- 1) Nu se acceptă ca denumirea comercială a unui medicament autorizat, a cărui clasificare pentru eliberare a fost schimbată, de la “eliberare fără prescripție medicală” la “eliberare cu prescripție medicală”, să mai poată fi folosită ca denumire comercială tip “umbrelă” la un medicament “eliberat fără prescripție medicală”.
- 2) Nu se acceptă propunerea menținerii aceleiași denumiri comerciale, după schimbarea clasificării pentru eliberare a unui medicament autorizat, de la “eliberare cu prescripție medicală” la “eliberare fără prescripție medicală”, în cazul în care se cere ca numai anumite mărimi de ambalaj să treacă la statutul de “eliberare fără prescripție medicală”. În acest caz, se va depune o cerere de autorizare cu altă denumire inventată.
- 3) Se acceptă propunerea denumirilor comerciale tip “umbrelă” pentru medicamente “eliberate cu prescripție medicală”, numai în cazul în care medicamentul propus, în a cărui denumire se folosește un segment tip “umbrelă”, conține, pe lângă aceeași substanță activă, substanțe active adiționale, este destinat aceleiași/aceleorași arii terapeutice și are aceeași clasificare pentru eliberare ca și medicamentul deja autorizat, care folosește același segment tip “umbrelă”.
- 4) Se acceptă propunerea denumirilor comerciale tip “umbrelă” pentru medicamente “eliberate fără prescripție medicală”, numai în cazul în care medicamentul propus, în a cărui denumire se folosește un segment tip “umbrelă”, are aceeași clasificare pentru eliberare ca și medicamentul deja autorizat, care folosește același segment tip “umbrelă”.

În ceea ce privește alegerea de către DAPP a denumirilor comerciale, ANM recomandă folosirea anumitor termeni numai în situații justificate, cum sunt:

- **“Plus”** poate fi folosit numai când medicamentul propus conține în plus, față de medicamentul deja autorizat, una sau mai multe substanțe active, care

conferă acțiuni terapeutice sinergice sau adiționale și pentru care solicitantul prezintă studii clinice privind superioritatea medicamentului față de cel cu formula inițială autorizată;

- **“Rapid”** - termen care indică un început rapid al acțiunii, (de exemplu: acțiunea începe la mai puțin de 30 minute de la administrarea orală), poate fi folosit numai când această afirmație este susținută de date de farmacocinetică și farmacodinamie din Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) și este relevantă pentru indicația(ile) pentru care medicamentul este propus pentru autorizare/autorizat;

- **“Triplă acțiune”** poate fi folosit numai când medicamentul are, în mod evident, trei acțiuni terapeutice diferite. Este vorba fie de un medicament cu o singură substanță activă cu trei acțiuni diferite, fie de un medicament cu trei substanțe active cu trei moduri diferite de acțiune. Când cererea de autorizare se referă la o acțiune terapeutică calificată, de exemplu: “calmarea durerii prin triplă acțiune” cele trei moduri diferite de acțiune trebuie să fie relevante pentru calmarea durerii.

În măsura în care acest lucru va fi necesar, ANM va iniția modificarea unor acte normative în vigoare privind denumirile comerciale ale medicamentelor.

HOTĂRÂRE

Nr. 15/07.06.2010

referitoare la aprobarea Ghidului de investigare a bioechivalenței

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății publice nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 07.06.2010, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. – Se aprobă Ghidul de investigare a bioechivalenței, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2 – La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă hotărârea Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 54/15.12.2006 referitoare la aprobarea Ghidului privind investigarea biodisponibilității și bioechivalenței.

PREȘEDINTELE

**Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
Acad. Prof. Dr. Victor Voicu**

GHID DE INVESTIGARE A BIOECHIVALENȚEI

DISPOZIȚII GENERALE

Art. 1. - Prezentul ghid precizează cerințele referitoare la proiectarea, desfășurarea și evaluarea rezultatelor studiilor de bioechivalență pentru formele farmaceutice cu eliberare imediată, cu acțiune sistemică.

CAPITOLUL I INTRODUCERE

I.1 Context general

Art. 2. – (1) Două medicamente care conțin aceeași substanță activă sunt considerate bioechivalente dacă sunt echivalente din punct de vedere farmaceutic sau alternativ farmaceutic și dacă biodisponibilitățile lor (viteza și mărimea absorbției) după administrarea în aceeași doză molară se situează în limite predefinite acceptabile.

(2) Aceste limite sunt stabilite în așa fel încât să asigure o performanță *in vivo* comparabilă, adică similaritatea în ceea ce privește siguranța și eficacitatea.

Art. 3. – (1) În studiile de bioechivalență, este utilizată în general curba concentrației plasmatice în funcție de timp pentru evaluarea vitezei și mărimii absorbției.

(2) Stabilirea bioechivalenței medicamentului test față de medicamentul de referință se face pe baza analizei unor parametri farmacocinetici selectați și a unor limite de acceptare prestabilite.

(3) ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) reflectă mărimea expunerii, C_{max} , concentrația plasmatică maximă sau expunerea maximă și t_{max} , timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime, sunt parametri influențați de viteza de absorbție.

Art. 4. – (1) Obiectivul prezentului ghid este acela de a stabili cerințele pe care trebuie să le îndeplinească proiectarea, desfășurarea și evaluarea rezultatelor unui studiu de bioechivalență.

(2) Este abordată și posibilitatea utilizării unor studii *in vitro* în locul celor *in vivo*.

I.2 Medicamente generice

Art. 5. – (1) În cererile pentru medicamente generice, conform art. 704(1) din Legea 95/2006 (denumită în continuare „Lege”) Titlul XVII „Medicamentul” care transpune articolul 10(1) din Directiva 2001/83/CE, conceptul de bioechivalență este fundamental.

(2) Obiectivul stabilirii bioechivalenței este acela de a demonstra echivalența biofarmaceutică între medicamentul generic și un medicament de referință, cu scopul de a putea permite extrapolarea rezultatelor studiilor preclinice și a studiilor clinice asociate medicamentului de referință.

(3) Actuala definiție a medicamentului generic se găsește în articolul 704(2) (b) din „Lege” care transpune articolul 10(2) (b) din Directiva 2001/83/CE, în care se afirmă că medicamentul generic este un medicament care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în ceea ce privește substanțele active și aceeași formă farmaceutică cu cea a medicamentului de referință și a cărei bioechivalență cu medicamentul de referință a fost demonstrată prin studii de biodisponibilitate corespunzătoare.

(4) Diferitele săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complexe sau derivați ai unei substanțe active, sunt considerate aceeași substanță activă, dacă nu prezintă proprietăți semnificativ diferite în ceea ce privește siguranța și/sau eficacitatea.

(5) Diferitele forme farmaceutice orale cu eliberare imediată sunt considerate a fi aceeași formă farmaceutică.

I.3 Alte tipuri de cereri

Art. 6. – De asemenea, alte tipuri de cereri pot să necesite demonstrarea bioechivalenței – variații, combinații fixe, extensii de linie sau cereri hibride.

Art. 7. - Recomandările din acest ghid privind proiectarea și desfășurarea studiilor de bioechivalență pot fi aplicate și studiilor de biodisponibilitate comparată realizate pentru evaluarea diferitelor formulări, în cadrul dezvoltării unui medicament nou care conține o entitate chimică nouă sau în cadrul cererilor pentru extensii de linie sau a celor hibride, care nu se bazează exclusiv pe date de bioechivalență.

CAPITOLUL II DOMENIU DE APLICARE

Art. 8. – (1) Recomandările prezentului ghid se aplică de la 1 august 2010 pentru medicamentele depuse spre autorizare prin toate tipurile de proceduri.

(2) Cu toate acestea, cererile se pot depune pe baza acestor recomandări și înainte de această dată.

Art. 9. – (1) Ghidul se concentrează asupra recomandărilor pentru studiile de bioechivalență destinate formelor farmaceutice cu eliberare imediată, cu acțiune sistemică.

(2) Stabilește, de asemenea, criteriile relevante ale situațiilor în care nu sunt necesare studii de bioechivalență (fie excepții pentru concentrații suplimentare, vezi secțiunea IV.1.6., fie pentru anumite tipuri de formulări, vezi anexa II, fie excepții pe baza Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică, vezi Anexa III).

Art. 10. - Recomandările specifice privind studiile de bioechivalență pentru medicamentele disponibile ca forme farmaceutice cu eliberare modificată, pentru medicamentele cu administrare transdermică și pentru medicamentele disponibile ca **forme farmaceutice** cu administrare pe cale **inhalatorie** orală sunt prezentate în alte ghiduri (vezi capitolul III).

Art. 11. – (1) Domeniul de aplicare al prezentului ghid se limitează la entități chimice.

(2) Recomandările pentru compararea medicamentelor biologice cu medicamentele de referință se găsesc în ghidurile privind medicamentele biologic similare.

Art. 12. – (1) În cazurile în care bioechivalența nu poate fi demonstrată utilizând concentrații ale medicamentului investigat, în împrejurări excepționale pot fi necesare criterii finale de evaluare (endpoints), farmacodinamice sau clinice.

(2) Aceste situații se află în afara domeniului de aplicare al acestui ghid, existând îndrumări în alte ghiduri specifice ariilor terapeutice.

Art. 13. - Deși conceptul de bioechivalență ar putea fi considerat aplicabil în cazul medicamentelor din plante, principiile generale evidențiate în acest ghid nu sunt aplicabile medicamentelor din plante, ai căror constituenți activi sunt mai puțin bine definiți comparativ cu entitățile chimice.

Art. 14. - Mai mult, prezentul ghid nu acoperă aspectele referitoare la substituția generică, acest aspect fiind supus reglementărilor naționale.

CAPITOLUL III BAZĂ LEGALĂ

Art. 15. – (1) Prezentul ghid se aplică cererilor pentru autorizarea de punere pe piață a medicamentelor depuse conform articolului 704(1) din „Lege” care transpune articolul 10(1) din Directiva 2001/83/CE cu modificările și completările ulterioare (cereri pentru medicamente generice).

(2) Poate fi, de asemenea, aplicabil și cererilor pentru medicamente de uz uman depuse conform articolului 702(4) din „Lege” care transpune articolul 8(3) din Directiva 2001/83/CE

(cereri complete), articolului 706 din „Lege” care transpune articolul 10b (combinații fixe), articolului 704(3) care transpune articolul 10(3) (cereri hibride) din aceeași directivă ca și pentru extensii sau variații depuse în conformitate cu Regulamentul Comisiei 1234/2008.

Art. 16. - Prezentul ghid trebuie corelat cu Anexa I a Directivei 2001/83/CE, cu modificările și completările ulterioare, precum și cu ghidurile europene și Conferința Internațională pentru Armonizare (***International Conference on Harmonisation***-ICH) care reglementează desfășurarea studiilor clinice, inclusiv următoarele:

- Considerații generale privind studiile clinice (ICH topic E8, CPMP/ICH/291/95)
- Ghidul privind buna practică clinică (ICH topic E6 (R1), CPMP/ICH/135/95)
- Principii statistice în studiile clinice (ICH E9, CPMP/ICH/363/96)
- Structura și conținutul rapoartelor de studiu clinic (ICH E3, CPMP/ICH/137/95)
- Ghidul CHMP pentru utilizatorii procedurii centralizate pentru cereri de generice sau hibride (EMA/CHMP/225411/2006)
- Studii de farmacocinetică la om (Eudralex, volumul 3, 3CC3a)
- Forme farmaceutice orale cu eliberare modificată și forme farmaceutice transdermice: secțiunile I și II (CPMP/QWP/604/96, CPMP/EWP/280/96)
- Medicamente care conțin combinații fixe (CPMP/EWP/240/95 rev.1)
- Cerințe pentru documentația clinică pentru medicamentele administrate pe cale inhalatorie orală (MIO) inclusiv cerințele pentru demonstrarea echivalenței terapeutice între două medicamente inhalatorii orale administrate în tratamentul astmului bronșic și al bronhopneumopatiei cronice obstructive (CPMP/EWP/4151/00 rev. 1)
- Cerințe clinice pentru medicamentele aplicate local, sau medicamentele care acționează local, care conțin substanțe active cunoscute (CPMP/EWP/239/95)

Art. 17. – (1) Ghidul trebuie, de asemenea, corelat cu ghidurile relevante privind calitatea farmaceutică.

(2) Medicamentele de testat folosite în studiile de bioechivalență trebuie să fie fabricate în concordanță cu reglementările de bună practică de fabricație (BPF) inclusiv Eudralex, volumul 4.

Art. 18. – (1) Studiile de bioechivalență desfășurate în UE/SEE trebuie să fie efectuate în concordanță cu Directiva 2001/20/CE.

(2) Studiile desfășurate în afara Uniunii Europene și destinate utilizării într-o cerere de autorizare de punere pe piață în UE/SEE trebuie să respecte standardele din Anexa I a codului comunitar, respectiv Directiva 2001/83/CE cu modificările și completările ulterioare.

Art. 19. - Companiile pot să solicite și consiliere științifică din partea CHMP, prin intermediul EMA, cu privire la chestiuni specifice care nu sunt acoperite de ghidurile existente.

CAPITOLUL IV CONȚINUTUL GHIDULUI

IV.1 Proiectarea, desfășurarea și evaluarea studiilor de bioechivalență

Art. 20. – (1) Numărul studiilor și modelul acestora ar trebui să fie justificate corespunzător, pe baza caracteristicilor fizico-chimice ale substanței, a proprietăților ei farmacocinetice și a proporționalității compoziției și anume, poate fi necesar să se ia în considerare liniaritatea farmacocinetică, necesitatea efectuării studiilor atât în condiții de repaus alimentar cât și postprandial, necesitatea unei analize enantioselective, cât și posibilitatea exceptării pentru concentrațiile suplimentare (vezi secțiunile IV.1.4, IV.1.5 și IV.1.6).

Art. 21. – (1) Modulul 2.7.1. trebuie să enumere toate studiile relevante desfășurate cu medicamentul pentru care este depusă cererea, adică studii de bioechivalență care compară medicamentul pentru care s-a depus cererea (aceeași compoziție și același proces de fabricație) cu un medicament de referință comercializat în UE.

- (2) Studiile trebuie enumerate indiferent de rezultatele lor.
- (3) Pentru toate studiile trebuie prezentate rapoarte de studiu complete; excepție fac studiile pilot, pentru care rezumatele rapoartelor de studiu (în conformitate cu ICH E3) sunt suficiente.
- (4) Rapoartele complete ale studiilor pilot vor fi puse la dispoziție la cerere.
- (5) Rezumatele rapoartelor studiilor de bioechivalență sau a studiilor de biodisponibilitate comparată desfășurate în timpul dezvoltării formulării trebuie, de asemenea, incluse în Modulul 2.7.
- (6) Studiile comparative de bioechivalență între medicamentul de testat și un medicament de referință autorizat într-un stat non – UE nu trebuie depuse și nu este necesar să fie incluse în lista de studii.

IV.1.1. Proiectarea studiului

Art. 22. – Modelul studiului trebuie ales în așa fel încât efectele datorate formulării să poată fi diferențiate de alte efecte.

a) Modelul standard

Art. 23. – (1) În cazul comparării a două formulări este recomandată realizarea unui studiu încrucișat, uni-doză, randomizat, cu două perioade și două secvențe.

(2) Cele două secvențe de tratament trebuie să fie separate de o perioadă de eliminare (*wash-out*) suficient de lungă, astfel încât să poată garanta că la începutul celei de-a doua perioade de tratament, concentrația plasmatică a medicamentului se situează sub limita inferioară de cuantificare bioanalitică la toți subiecții studiului.

(3) În mod normal, pentru atingerea acestui obiectiv, este necesară o perioadă de cel puțin 5 ori mai mare decât timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare.

b) Modele alternative

Art. 24. - În anumite situații, pot fi luate în considerare și alte modele bine stabilite, cu condiția ca modelul studiului și analizele statistice să fie fundamentate științific; aceste modele ar fi:

- modele paralele pentru substanțele cu timp de înjumătățire plasmatică foarte lung
- modele replicate pentru substanțele cu mare variabilitate a proprietăților farmacocinetice (vezi secțiunea IV.1.10).

Art. 25. - Poate fi acceptată desfășurarea unui studiu multidoză la pacienți dacă un studiu unidoză nu poate fi desfășurat la voluntari sănătoși din motive de tolerabilitate și dacă un studiu unidoză nu este fezabil la pacienți.

Art. 26. – (1) În situațiile rare în care problemele privind sensibilitatea metodei analitice împiedică măsurarea precisă a concentrației plasmatice după administrarea unei singure doze și atunci când concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt suficient de mari astfel încât să poată fi măsurate în mod fiabil, poate fi acceptat un studiu multidoză în locul unuia unidoză.

(2) Totuși, având în vedere că un studiu multidoză este mai puțin sensibil pentru detectarea diferențelor în C_{max} , acesta este acceptabil numai dacă solicitantul poate justifica adecvat imposibilitatea îmbunătățirii sensibilității metodei analitice precum și imposibilitatea măsurării cu acuratețe și precizie a compusului părinte după administrarea unei doze unice, ținând cont și de opțiunea utilizării unei doze supraterapeutice în studiul de bioechivalență (vezi și secțiunea IV.1.6).

(3) Datorită progreselor din ultima perioadă în dezvoltarea metodologiilor bioanalitice este neobișnuit să nu poată fi măsurată cu acuratețe și precizie concentrația compusului părinte.

(4) În consecință, utilizarea unui studiu multidoză în locul unui studiu unidoză din cauza sensibilității limitate a metodelor analitice va fi acceptată numai în situații excepționale.

Art. 27. - În cazul studiilor multidoză, perioada de eliminare (*wash-out*) pentru tratamentul inițial se poate suprapune peste perioada de acumulare a celui de-al doilea tratament,

dacă aceasta este suficient de lungă (de cel puțin 5 ori durata timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare).

IV.1.2 Medicamentul de referință și medicamentul testat

a) Medicamentul de referință

Art. 28. – (1) Pentru cererile depuse conform articolelor 704(1) și 704(3) din „Lege” care transpun articolele 10(1) și 10(3) din Directiva 2001/83/CE se va alege ca medicament de referință un medicament care are sau a avut APP în UE pe baza unui dosar de autorizare complet conform articolelor 702(4), 705, 706 sau 707 care transpun articolele 8(3), 10a, 10b sau 10c ale Directivei 2001/83/CE cu modificările și completările ulterioare.

(2) Medicamentul folosit ca medicament de referință în studiul de bioechivalență trebuie să fie parte a unei autorizații globale (așa cum este definită în articolul 700(3) din „Lege” care transpune articolul 6(1), al doilea subparagraf al Directivei 2001/83/CE) a medicamentului de referință.

(3) Alegerea medicamentului de referință, identificat de solicitant în formularul de cerere din modulul 1.2, pentru care s-a demonstrat bioechivalența prin studii de biodisponibilitate adecvate, trebuie justificată în secțiunea 1.5.2. „Informații referitoare la cererile generice, hibride sau biosimilare”.

Art. 29. - Medicamentul de testat dintr-o cerere pentru un generic, hibrid sau o extensie de linie a unui medicament generic/hibrid este comparat în mod normal cu forma farmaceutică corespunzătoare a medicamentului de referință, dacă aceasta este disponibilă pe piață.

Art. 30. - În cererea pentru extensia de linie a unui medicament care a fost autorizat inițial conform articolului 702(4) din „Lege” care transpune articolul 8(3) al Directivei 2001/83/CE și care are mai multe formulări puse pe piață, este recomandat ca bioechivalența să fie făcută în comparație cu forma formularea utilizată pentru autorizarea inițială (care a fost utilizată în studiile de eficacitate și siguranță), dacă aceasta este disponibilă pe piață.

Art. 31. – (1) Alegerea medicamentului de referință folosit în studiul de bioechivalență este responsabilitatea solicitantului și trebuie să se bazeze pe dozarea conținutului și pe datele de dizolvare și este responsabilitatea solicitantului.

(2) În lipsa unei alte justificări, rezultatul dozării conținutului seriei medicamentului de testat nu trebuie să difere cu mai mult de 5% de rezultatul dozării conținutului seriei medicamentului de referință – determinate prin procedura de dozare a conținutului în substanța activă pentru testarea de rutină medicamentului de testat.

(3) Solicitantul trebuie să justifice cu documente procedeul prin care a fost selectată o serie reprezentativă din medicamentul de referință – referitor la dizolvare și dozarea conținutului.

(4) Este recomandat să se analizeze mai mult de o singură serie a medicamentului de referință atunci când se face alegerea seriei medicamentului de referință pentru studiul de bioechivalență.

b) Medicamentul testat

Art. 32. - Medicamentul testat în studiu trebuie să fie reprezentativ pentru medicamentul care urmează să fie pus pe piață și acest aspect trebuie discutat și justificat de către solicitant; de exemplu, pentru formele solide orale, cu acțiune sistemică:

- i) Medicamentul testat în studiu trebuie să provină dintr-o serie care are mărimea de cel puțin 1/10 din mărimea unei serii de fabricație sau 100.000 de unități, alegându-se dintre cele două cea care este mai mare; orice altă opțiune trebuie justificată.
- ii) Fabricarea seriilor folosite în studiu trebuie să fie făcută în așa fel încât să asigure un înalt nivel de siguranță privind reproductibilitatea la scală industrială a medicamentului și a procesului de fabricație.

În cazul în care seria este mai mică de 100.000 unități, va fi necesară o întreagă serie de fabricație.

- iii) Caracterizarea și specificația parametrilor critici de calitate a medicamentului, cum ar fi dizolvarea, trebuie să fie stabilite din seria testată, adică seria clinică pentru care a fost demonstrată bioechivalența.
- iv) Mostre de medicament din serii de fabricație pilot suplimentare și/sau serii de fabricație la scară industrială, depuse în susținerea cererii, trebuie să fie comparate cu mostrele din seria testată folosită în studiul de bioechivalență. Acestea trebuie să aibă profiluri de dizolvare *in vitro* similare, în condiții standard de testare a dizolvării (vezi Anexa I).

Testarea comparativă a profilului de dizolvare trebuie să se facă pe primele trei serii de fabricație.

Dacă seriile de fabricație la scară industrială nu sunt disponibile la momentul depunerii cererii, solicitantul nu trebuie să pună pe piață nici o serie, până când testarea comparativă a profilurilor de dizolvare nu a fost finalizată. Rezultatele acestora trebuie depuse la solicitarea Agenției Naționale a Medicamentului sau trebuie comunicate atunci când profilurile de dizolvare nu sunt similare, împreună cu măsurile propuse.

Art. 33. - Pentru alte forme farmaceutice cu eliberare imediată, cu acțiune sistemică, justificarea caracterului reprezentativ al seriei de testat trebuie să se facă în mod similar.

c) Ambalarea medicamentelor folosite în studiu

Art. 34. - (1) Medicamentul de referință și medicamentul testat trebuie ambalate în mod individual pentru fiecare subiect și perioadă, fie înainte de livrarea la locul studiului, fie chiar la locul studiului propriu-zis.

(2) Ambalarea (inclusiv etichetarea) trebuie făcută în conformitate cu normele de bună practică de fabricație, inclusiv Anexa 13 a Ghidului privind buna practică de fabricație (BPF) a medicamentelor de uz uman aprobată prin Hotărârea Consiliului Științific 1/27.03.2009, transpunere a ghidului UE privind BPF (Good Manufacturing Practice-GMP).

(3) Acolo unde este necesar și în concordanță cu reglementările locale, locul de studiu trebuie să fie autorizat, conform art. 13(1) al Directivei 2001/20/CE, cu excepția situațiilor în care sunt aplicabile prevederile Articolului 9(2) al Directivei 2005/28/CE.

(4) Locurile de studiu din țările terțe trebuie să demonstreze standarde echivalente cerințelor BPF și care sunt conforme cu cerințele locale.

Art. 35. - (1) Trebuie să fie posibilă identificarea fără echivoc a identității medicamentului administrat fiecărui subiect în fiecare perioadă a studiului.

(2) Ambalarea, etichetarea și administrarea medicamentelor fiecărui subiect trebuie documentată în detaliu.

(3) Această documentație trebuie să includă toate precauțiile luate pentru a putea evita și identifica orice potențiale greșeli de administrare.

(4) Se recomandă utilizarea unor etichete cu o porțiune detașabilă.

IV.1.3 Subiecți

a) Număr de subiecți

Art. 36. - (1) Numărul subiecților care trebuie incluși în studiu trebuie să fie stabilit pe baza unui calcul adecvat al mărimii eșantionului.

(2) Numărul de subiecți evaluați într-un studiu de bioechivalență nu va fi mai mic de 12.

b) Selecția subiecților

Art. 37. - (1) Selecția populației de subiecți incluși în studiul de bioechivalență trebuie să aibă ca obiectiv posibilitatea determinării diferențelor între medicamente.

(2) În vederea reducerii variabilității induse de alte cauze decât diferențele între medicamente, studiul ar trebui în mod normal să se desfășoare pe voluntari sănătoși, cu excepția

situației în care problemele legate de siguranța medicamentului ar face ne-etică desfășurarea studiului la voluntari sănătoși.

(3) Acest model de studiu *in vivo* la voluntari sănătoși, este considerat adecvat, de cele mai multe ori, pentru depistarea diferențelor între formulări și permite extrapolarea rezultatelor la populația de pacienți pentru care este aprobat medicamentul de referință (vârstnici, copii, pacienți cu insuficiență hepatică sau renală etc).

Art. 38. – (1) Criteriile de includere/excludere trebuie să fie formulate clar în protocol.

(2) Subiecții trebuie să aibă 18 ani sau mai mult și de preferință să aibă un indice de masă corporală (IMC) între 18,5 și 30 kg/m².

Art. 39. – (1) Subiecții trebuie evaluați în vederea determinării caracterului adecvat pentru participarea la studiu pe baza testelor de laborator, a anamnezei și a examenului clinic.

(2) În funcție de clasa terapeutică a medicamentului și profilul de siguranță al acestuia, se poate decide efectuarea unor investigații medicale speciale și luarea unor măsuri de precauție, înainte, în timpul și după încheierea studiului.

(3) Subiecții pot fi de ambele sexe; totuși, trebuie luat în considerare riscul la care sunt expuse femeile cu potențial fertil.

(4) Subiecții ar trebui, de preferință, să fie nefumători și să nu aibă în antecedente abuz de alcool și medicamente.

(5) Analiza fenotipică și/sau genotipică a subiecților poate fi luată în considerare din motive de siguranță sau motive farmacocinetice.

Art. 40. - În studiile cu model paralel, grupurile de tratament ar trebui să fie comparabile cu privire la toate variabilele cunoscute care ar putea afecta farmacocinetica substanței active (de exemplu vârsta, greutatea corporală, sexul, originea etnică, statutul de fumător, statutul de metabolizator rapid/lent); aceasta este o pre-condiție esențială pentru asigurarea validității rezultatelor studiului.

Art. 41. - Dacă este cunoscut faptul că substanța activă investigată poate determina reacții adverse și efectele farmacologice sau riscurile sunt considerate inacceptabile pentru voluntari sănătoși, poate fi necesară includerea de pacienți în locul acestora, cu luarea unor precauții și măsuri de supraveghere adecvate.

IV.1.4 Desfășurarea studiului

a) Standardizare

Art. 42. – (1) Condițiile de testare trebuie să fie standardizate pentru a minimiza variabilitatea tuturor factorilor implicați cu excepția celor ai medicamentului testat; prin urmare, se recomandă standardizarea dietei, aportului de lichide și a efortului.

Art. 43. – (1) Perioada de ingestie din zi trebuie să fie specificată.

(2) Subiecții trebuie să nu mănânce cel puțin 8 ore înainte de administrarea medicamentelor, dacă nu există alte justificări.

(3) Deoarece aportul de lichide poate influența pasajul gastric în cazul formelor orale, medicamentul testat și cel de referință trebuie administrate cu o cantitate standardizată de lichid (cel puțin 150 ml).

(4) Se recomandă ca aportul de apă să fie admis fără limitări până la o oră înaintea administrării medicamentului și după o oră de la administrarea lui.

(5) Aportul alimentar nu este permis cel puțin 4 ore după administrarea dozei.

(6) Mesele luate după administrarea medicamentului trebuie să fie standardizate cu privire la compoziție și timpul de ingestie într-un interval de timp adecvat (de exemplu 12 ore).

Art. 44. – (1) În cazul în care studiul trebuie efectuat la subiecți post-prandial, intervalul de timp între administrarea medicamentului și momentul mesei este recomandat a fi stabilit în concordanță cu Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP-ul) medicamentului inovator.

(2) Dacă RCP-ul medicamentului inovator nu are indicații specifice, se recomandă ca subiecții să înceapă masa cu 30 minute anterior administrării medicamentului și să o finalizeze în 30 de minute.

Art. 45. - Cum biodisponibilitatea unei entități active dintr-o formă farmaceutică ar putea depinde de timpul pasajului gastro-intestinal și de fluxul de sânge regional, postura și activitatea fizică ar putea fi necesar să fie standardizate.

Art. 46. - (1) Subiecții nu trebuie să consume alimente și băuturi care ar putea interacționa cu funcțiile circulatorie, gastro-intestinală, hepatică sau renală (de exemplu băuturile alcoolice sau unele sucuri de fructe, cum ar fi cel de grapefruit), o perioadă adecvată înaintea studiului și pe toată durata acestuia.

(2) Subiecții nu trebuie să ia nici o medicație concomitentă (nici măcar remedii pe bază de plante) un interval de timp adecvat înaintea studiului și pe durata acestuia; totuși, contraceptivele sunt acceptate.

(3) În cazul în care medicația concomitentă nu poate fi evitată și unui subiect i se mai administrează și alte medicamente, de exemplu pentru tratarea unor evenimente adverse de tip cefalee, această administrare trebuie raportată (doza și timpul de administrare), iar posibilele efecte asupra rezultatelor studiului trebuie evaluate.

(4) În cazuri rare, folosirea unei medicații concomitente este necesară la toți subiecții din motive de siguranță și tolerabilitate (de exemplu antagoniști opioizi, antiemetice); în această situație, trebuie evaluat riscul unei potențiale interacțiuni sau interferențe bioanalitice care ar putea afecta rezultatele.

Art. 47. - Medicamentele care, în conformitate cu RCP-ul medicamentului inovator se recomandă în mod explicit a fi administrate în combinații cu alte medicamente (de exemplu anumiți inhibitori de protează în combinație cu ritonavir) pot fi studiate fie sub forma combinației autorizate, fie fără medicamentul recomandat a fi administrat concomitent.

Art. 48. - În studiile de bioechivalență ale substanțelor endogene, factorii care pot influența nivelul de bază al substanțelor endogene, trebuie controlați pe cât posibil (de exemplu, aport alimentar strict controlat).

b) Timpul de prelevare a probelor

Art. 49. - (1) Pentru o descriere adecvată a profilului concentrație plasmatică/timp, trebuie prelevat un număr suficient de probe.

(2) Schema de recoltare trebuie să includă o prelevare cât mai frecventă în jurul $t_{\max}$ prezis, pentru a putea genera o estimare cât mai realistă a expunerii maxime.

(3) În mod special, schema de prelevare trebuie planificată astfel încât să fie evitată situația în care $C_{\max}$ să fie primul punct al curbei concentrației plasmatice în funcție de timp.

(4) Schema de prelevare trebuie să fie suficient de lungă în timp astfel încât să poată genera o estimare fiabilă a mărimii expunerii care este realizată când $ASC_{(0-t)}$ reprezintă minimum 80% din $ASC_{(0-\infty)}$.

(5) De-a lungul fazei de eliminare log-liniare sunt necesare cel puțin trei până la patru probe pentru a estima în mod acceptabil constanta de eliminare (necesară unei estimări cât mai precise a $ASC_{(0-\infty)}$). ASC trunchiat la 72 de ore ($ASC_{(0-72h)}$) poate fi folosit alternativ la $ASC_{(0-t)}$ pentru compararea mărimii expunerii atunci când faza de absorbție este acoperită de intervalul de 72 de ore, în cazul formelor farmaceutice cu eliberare imediată.

(6) O perioadă de prelevare a probelor mai lungă de 72 de ore nu este considerată prin urmare necesară pentru niciuna din formele farmaceutice cu eliberare imediată, indiferent de timpul de înjumătățire plasmatică al medicamentului.

Art. 50. - În studiile multidoză, proba dinaintea administrării medicamentului trebuie prelevată imediat înainte de administrarea dozei (în intervalul de 5 minute), iar ultima probă se recomandă a fi prelevată în intervalul de 10 minute față de momentul nominal corespunzător

intervalului respectiv de administrare, în vederea obținerii unei determinări cât mai exacte a $ASC_{(0-\tau)}$.

Art. 51. – (1) Dacă urina este folosită ca fluid biologic de prelevare, atunci urina trebuie să fie colectată în mod normal într-un interval de timp care să acopere de cel puțin 3 ori timpul de înjumătățire prin eliminare.

(2) Totuși, în concordanță cu recomandările privind prelevarea probelor plasmatiche, probele de urină nu este necesar să fie colectate pe un interval mai lung de 72 de ore.

(3) Dacă trebuie determinată viteza de excreție, intervalele de colectare în timpul fazei de absorbție trebuie să fie cât mai scurte posibil (a se vedea și secțiunea IV.1.5).

Art. 52. – (1) Pentru substanțele endogene, programul de prelevare a probelor trebuie să permită caracterizarea profilului de bază endogen pentru fiecare subiect în fiecare perioadă.

(2) Adesea se determină profilul de bază din 2-3 probe luate înaintea administrării medicamentelor.

(3) În alte cazuri, prelevarea la intervale regulate pe parcursul a 1-2 zile poate fi necesară în vederea înregistrării fluctuațiilor profilului de bază endogen datorat ritmurilor circadiene (vezi secțiunea IV.1.5).

c) Administrare în condiții de repaus alimentar sau postprandială

Art. 53. – (1) În general, un studiu de bioechivalență trebuie efectuat în condiții de repaus alimentar, deoarece această stare este considerată cea mai sensibilă pentru detectarea unor potențiale diferențe între formulări.

(2) Pentru medicamentele pentru care RCP-ul recomandă administrarea medicamentului de referință în condiții de repaus alimentar sau indiferent de aportul de alimente, studiul de bioechivalență trebuie să fie efectuat în condiții de repaus alimentar.

(3) Pentru medicamentele la care RCP-ul recomandă administrarea medicamentului de referință numai postprandial, studiul de bioechivalență trebuie desfășurat în condiții de administrare postprandială.

Art. 54. – Totuși, pentru medicamentele cu caracteristici de formulare specifice (de exemplu microemulsii, dispersii solide), studiul de bioechivalență va fi efectuat atât în condiții de repaus alimentar, cât și postprandial, cu excepția medicamentelor care trebuie administrate doar în condiții de repaus alimentar sau doar postprandial.

Art. 55. – În cazurile în care sunt necesare informații atât după administrarea în condiții de repaus alimentar, cât și după administrarea postprandială, este acceptabilă fie varianta desfășurării a două studii separate, încrucișate, cu două secvențe, fie varianta unui singur studiu încrucișat cu patru secvențe.

Art. 56. – (1) În studiile desfășurate în condiții de administrare postprandială, compoziția meselor este recomandat să fie aleasă conform indicațiilor RCP-ului medicamentului inovator.

(2) Dacă RCP-ul medicamentului inovator nu prevede recomandări specifice, masa trebuie să fie bogată în grăsimi (aproximativ 50% din totalul caloric al mesei) și bogată în calorii (aproximativ 800 – 1000 kcal). Această masă pentru testare trebuie să fie compusă din aproximativ 150 kcal proteine, 250 kcal carbohidrați și respectiv din 500 – 600 kcal din grăsimi.

(3) Compoziția mesei trebuie să fie descrisă din punct de vedere al conținutului în proteine, carbohidrați și grăsimi (gramaj, număr calorii și conținut caloric aproximativ (%)).

IV.1.5 Caracteristici de investigat

a) Parametri farmacocinetici

Art. 57. – (1) Pentru estimarea parametrilor farmacocinetici trebuie utilizat timpul efectiv de prelevare a probelor.

(2) În studiile de determinare a bioechivalenței după o singură doză, trebuie determinate $ASC_{(0-\infty)}$, $ASC_{(0-t)}$, aria reziduală, $C_{\max}$ și $t_{\max}$.

(3) În studiile în care durata prelevării probelor este de 72 de ore și în care concentrația la 72 de ore este cuantificabilă, $ASC_{(0-\infty)}$ și aria reziduală nu trebuie raportate; este suficientă raportarea ASC trunchiată la 72 de ore, $ASC_{(0-72h)}$.

(4) Pot fi raportați și unii parametri suplimentari cum ar fi constanta de eliminare, λ_z , și $t_{1/2}$.

Art. 58. - În studiile de bioechivalență pentru formele farmaceutice cu eliberare imediată la starea de echilibru, trebuie determinate $ASC_{(0-\tau)}$, $C_{max,ss}$ și $t_{max,ss}$.

Art. 59. - Atunci când este folosită urina ca matrice biologică, trebuie determinate $Ae_{(0-t)}$, și, atunci când este aplicabil, R_{max} .

Art. 60. - (1) Pentru determinarea parametrilor farmacocinetici în studiile de bioechivalență trebuie folosite modele non-compartimentale.

(2) Folosirea modelelor de tip compartimental pentru estimarea parametrilor nu este acceptabilă.

b) Compus părinte sau metaboliți

Recomandări generale

Art. 61. - În principiu, evaluarea bioechivalenței trebuie să se bazeze pe măsurarea concentrației compusului părinte; această recomandare se datorează faptului că C_{max} a compusului părinte este mult mai sensibilă în detectarea diferențelor dintre formulări cu privire la viteza absorbției decât C_{max} a unui metabolit.

Pro-medicamente inactive

Art. 62. - (1) De asemenea, pentru pro-medicamentele inactive este recomandată demonstrarea bioechivalenței pentru compusul părinte.

(2) Metabolitul activ nu este necesar să fie măsurat.

(3) Totuși, anumite pro-medicamente pot avea concentrații plasmatice mici și pot fi rapid eliminate, ceea ce conduce la dificultăți în demonstrarea bioechivalenței pentru compusul părinte; în această situație, se acceptă demonstrarea bioechivalenței pentru metabolitul activ principal, fără măsurarea compusului părinte.

(4) În contextul prezentului ghid, un compus părinte poate fi considerat ca fiind un pro-medicament inactiv dacă nu contribuie cu nimic sau contribuie foarte puțin la eficacitatea clinică.

Utilizarea datelor despre metaboliți ca surogat pentru compusul părinte activ

Art. 63. - (1) Utilizarea unui metabolit ca surogat pentru un compus părinte activ nu este încurajată.

(2) Această opțiune poate fi luată în considerare dacă solicitantul poate justifica în mod adecvat că sensibilitatea metodei analitice pentru măsurarea compusului părinte nu poate fi îmbunătățită și că nu este posibilă măsurarea fiabilă a compusului părinte după administrarea unei doze unice, luându-se în considerare și opțiunea administrării unei doze unice mai mari în studiul de bioechivalență (vezi și secțiunea IV.1.6).

(3) Datorită progreselor recente în dezvoltarea metodelor bioanalitice este neobișnuit ca un medicament părinte să nu poată fi măsurat cu acuratețe și precizie; prin urmare, folosirea unui metabolit ca surogat pentru compusul părinte activ poate fi acceptată doar în cazuri excepționale.

(4) Atunci când sunt folosite date ale metabolitului ca substitut pentru concentrațiile compusului părinte activ, solicitantul trebuie să prezinte orice date disponibile care să demonstreze că expunerea la metabolit o va reflecta pe cea a compusului părinte și că formarea metabolitului nu este saturată la doze terapeutice.

c) Enantiomeri

Art. 64. - (1) Utilizarea unor metode bioanalitice achirale este în general acceptabilă.

(2) Totuși, trebuie măsurați enantiomerii individual atunci când sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

1. enantiomerii prezintă farmacocinetică diferită

2. enantiomerii prezintă diferențe semnificative în farmacodinamie
3. raportul dintre expunerile (ASC) la enantiomeri este modificat de diferențele în viteza de absorbție.

Art. 65. – (1) Enantiomerii trebuie măsurați individual dacă condițiile de mai sus sunt îndeplinite dar și dacă nu există date referitoare la îndeplinirea acestora.

(2) Dacă un enantiomer este farmacologic activ și celălalt este inactiv sau are o contribuție foarte mică la activitatea farmacologică, este suficient să se demonstreze bioechivalența pentru enantiomerul activ.

d) Folosirea datelor de excreție urinară

Art. 66. – (1) Utilizarea datelor de excreție urinară ca surogat pentru concentrația plasmatică poate fi acceptată pentru determinarea mărimii expunerii, acolo unde nu este posibilă măsurarea fiabilă a profilului concentrație plasmatică/timp a compusului părinte.

(2) Totuși, utilizarea datelor de excreție urinară trebuie justificată cu atenție atunci când este folosită pentru estimarea expunerii maxime.

(3) Dacă se poate determina o valoare fiabilă pentru parametrul C_{max} , aceasta trebuie să fie combinată cu datele de excreție urinară, cu privire la mărimea expunerii, pentru evaluarea bioechivalenței.

(4) Când sunt utilizate datele de excreție urinară, solicitantul trebuie să prezinte toate datele disponibile astfel încât să demonstreze că excreția urinară va reflecta expunerea plasmatică.

e) Substanțe endogene

Art. 67 – (1) Dacă substanța studiată este endogenă, calculul parametrilor farmacocinetici trebuie efectuat folosind o corecție a valorii de bază, astfel încât să se obțină o valoare calculată a parametrilor farmacocinetici care să se refere la concentrațiile suplimentare determinate de tratament.

(2) Administrarea unor doze supratераpeutice în studiile de bioechivalență poate fi luată în considerare în cazul medicamentelor endogene, atât timp cât acestea sunt bine tolerate, astfel încât concentrațiile suplimentare peste valoarea de bază, determinate de tratament, să poată fi măsurate în mod fiabil.

(3) Dacă după administrarea unor doze diferite dintr-o anumită substanță endogenă apare o modificare în expunere care nu a fost stabilită anterior, aceasta trebuie demonstrată fie printr-un studiu pilot, fie ca parte a unui studiu pivotal de bioechivalență folosind diferite doze ale medicamentului de referință pentru a putea fi siguri că doza folosită pentru compararea bioechivalenței este sensibilă pentru detectarea potențialelor diferențe între formulări.

Art. 68. – (1) Metoda exactă pentru corecția valorii de bază trebuie să fie specificată și justificată în protocolul studiului.

(2) În general, se preferă metoda standard de corecție a valorii de bază prin scădere, însemnând fie scăderea mediei concentrațiilor individuale endogene pre-doză, fie scăderea ASC individuale endogene pre-doză.

(3) În cazuri rare, când se înregistrează creșteri substanțiale peste valorile endogene de bază, corecția valorii de bază poate să nu mai fie necesară.

Art. 69. - În studiile de bioechivalență cu substanțe endogene, nu se poate evalua imediat dacă s-a produs acumularea substanței în plasmă (*carry-over*), de aceea va trebui să se asigure faptul ca perioada de eliminare să fie adecvată.

IV.1.6 Concentrația de investigat

Art. 70. – (1) Dacă sunt disponibile mai multe concentrații ale medicamentului de testat, poate fi suficient să se stabilească bioechivalența pentru numai una sau două concentrații, în funcție de proporționalitatea în compoziție între diferitele concentrații și alte caracteristici ale medicamentului descrise mai jos.

(2) Concentrația/concentrațiile aleasă/alese pentru evaluare depinde/depind de liniaritatea farmacocineticii substanței active.

Art. 71. – (1) În cazul unei farmacocinetici non-liniare (de exemplu creștere neproportională a ASC o dată cu creșterea dozei) poate exista o diferență între diferitele concentrații cu privire la sensibilitatea de detectare a potențialelor diferențe între cele două formulări.

(2) În contextul prezentului ghid, farmacocinetica este considerată liniară dacă diferența ASC medii ajustate la doză între concentrația studiată (sau cea care a fost planificată să fie introdusă în studiul de bioechivalență) și concentrația/concentrațiile pentru care se ia în discuție exceptarea de la efectuarea studiului nu este mai mare de 25%.

(3) Pentru a evalua liniaritatea, solicitantul trebuie să ia în considerare toate datele disponibile cu privire la proporționalitatea dozelor și să le evalueze în mod critic.

(4) Evaluarea liniarității va lua în considerare dacă diferențele între ASC ajustate la doză îndeplinesc criteriul +/- 25%.

Art. 72. - Dacă bioechivalența a fost demonstrată pentru concentrația/concentrațiile cea/cele mai sensibilă/sensibile în a detecta posibile diferențe între medicamente, studiile de bioechivalență *in vivo* pentru celelalte concentrații pot fi exceptate.

a) Criterii generale de exceptare

Art. 73. - Trebuie întrunite următoarele cerințe generale atunci când este solicitată exceptarea pentru altă/alte concentrație/concentrații:

- 1) - medicamentele să fie produse prin același proces de fabricație,
- 2) - compoziția calitativă a diferitelor concentrații să fie aceeași,
- 3) - compoziția diferitelor concentrații să fie proporțională cantitativ, adică raportul dintre cantitatea fiecărui excipient și cantitatea de substanță/substanțe activă/e să fie același pentru toate concentrațiile (la medicamentele cu eliberare imediată nu este necesar să se respecte aceste reguli pentru filmul de acoperire, învelișul capsulelor, coloranți și arome).

Dacă există unele deviații de la proporționalitatea compoziției cantitative, condiția 3 poate fi considerată îndeplinită dacă sunt respectate condițiile i) și ii) sau i) și iii) de mai jos atât pentru concentrația analizată în studiul de bioechivalență cât și pentru cea/cele pentru care se solicită exceptarea.

- i) cantitatea de substanță/e activă/e reprezintă mai puțin de 5% din greutatea nucleului comprimatului sau din greutatea conținutului capsulei
- ii) cantitatea diferiților excipienți din nucleul comprimatului sau din conținutul capsulei este aceeași pentru concentrațiile luate în discuție și nu diferă decât prin cantitatea de substanță activă
- iii) cantitatea unui excipient de diluare este modificată pentru a compensa cantitatea diferită de substanță activă. Cantitatea altor excipienți din nucleu sau din conținutul unei capsule trebuie să fie aceeași pentru concentrațiile luate în discuție.

4)- O exceptare adecvată de la un studiu de bioechivalență *in vivo* trebuie să fie confirmată suplimentar prin date de dizolvare *in vitro* corespunzătoare.

b) Farmacocinetică liniară

Art. 74. - Pentru medicamentele pentru care sunt îndeplinite toate condițiile de la 1) la 4) este suficientă stabilirea bioechivalenței doar cu una dintre concentrații.

Art. 75. – (1) Studiul de bioechivalență trebuie efectuat în general pentru cea mai mare concentrație.

(2) Pentru medicamentele cu farmacocinetică liniară și la care substanța activă este foarte solubilă (vezi Anexa III) se poate accepta alegerea unei concentrații mai mici decât cea maximă.

(3) Poate fi, de asemenea, acceptată alegerea unei concentrații mai mici dacă concentrația maximă nu poate fi administrată la voluntari sănătoși din motive de siguranță/tolerabilitate.

(4) În plus, dacă există probleme de sensibilitate ale metodei analitice care împiedică măsurarea suficient de exactă a concentrațiilor plasmatice după administrarea unei singure doze din concentrația cea mai mare, poate fi folosită o doză mai mare (preferabil prin administrarea mai multor comprimate din concentrația cea mai mare).

(5) Doza selectată poate fi mai mare decât cea mai mare doză terapeutică dacă această doză unică este bine tolerată de către voluntarii sănătoși și dacă nu există limitări în absorbție sau solubilitate la această doză.

c) Farmacocinetică non-liniară

Art. 76. – (1) Pentru medicamentele cu farmacocinetică non-liniară caracterizate printr-o creștere a ASC mai mare decât proporțională cu creșterea dozei peste intervalul dozelor terapeutice, studiul de bioechivalență trebuie efectuat în general cu cea mai mare concentrație.

(2) Similar medicamentelor cu farmacocinetică liniară, poate fi justificată utilizarea unei concentrații mai mici dacă concentrația cea mai mare nu poate fi administrată la voluntari sănătoși din motive de siguranță/tolerabilitate.

(3) În același mod, poate fi administrată o doză mai mare în cazul existenței unor probleme de sensibilitate ale metodei analitice, în mod similar cu recomandările formulate în cazul medicamentelor cu farmacocinetică liniară.

Art. 77. – (1) Pentru medicamentele cu o creștere mai mică decât proporțională a ASC o dată cu creșterea dozei peste intervalul dozelor terapeutice, bioechivalența trebuie stabilită de cele mai multe ori atât pentru concentrația cea mai mare cât și pentru cea mai mică (sau pentru o concentrație din intervalul liniar), în această situație fiind nevoie de două studii de bioechivalență.

(2) Dacă non-liniaritatea nu este cauzată de o solubilitate limitată, datorându-se de exemplu saturării transportorilor și dacă condițiile 1) – 4) de la Art. 73 sunt îndeplinite și medicamentele test și de referință nu conțin excipienți care să afecteze motilitatea gastro-intestinală sau proteinele de transport, este suficient să se demonstreze bioechivalența pentru cea mai mică concentrație (sau pentru o concentrație din intervalul liniar).

Art. 78. - Alegerea unor alte concentrații poate fi justificată dacă există probleme legate de sensibilitatea metodei analitice care împiedică desfășurarea studiului la cea mai mică concentrație sau dacă cea mai mare concentrație nu poate fi administrată la voluntari sănătoși din motive de siguranță/tolerabilitate.

d) Abordare alternativă

Art. 79. – (1) În acele situații în care este necesară evaluarea bioechivalenței pentru mai mult de două concentrații, de exemplu din cauza deviației de la compoziția proporțională, poate fi folosită o abordare alternativă (*bracketing approach*).

(2) În această situație poate fi acceptată efectuarea a două studii de bioechivalență, dacă concentrațiile alese reprezintă extremele, de exemplu cea mai mare și cea mai mică concentrație sau cele două doze care diferă cel mai mult în compoziție, astfel încât orice diferență în compoziție în cazul concentrațiilor rămase să fie acoperită de cele două studii efectuate.

Art. 80. – (1) Atunci când evaluarea bioechivalenței este necesară atât în condiții de repaus alimentar cât și postprandial și pentru două doze, datorită absorbției non-liniare sau devierii de la proporționalitatea compoziției, poate fi suficientă evaluarea bioechivalenței atât în condiții de repaus alimentar cât și post-prandial doar pentru una dintre doze.

(2) Extrapolarea rezultatelor obținute după administrare în condiții de repaus alimentar sau post-prandial la cealaltă/celelalte concentrație/concentrații poate fi justificată pe baza cunoștințele anterioare și/sau datelor de farmacocinetică obținute din studiul efectuat în ambele condiții.

(3) Condițiile de efectuare ale studiului cu cealaltă/celelalte doză/doze (în condiții de repaus alimentar sau post-prandial) trebuie alese astfel încât să fie cele mai sensibile în ceea ce privește detectarea diferențelor între medicamente.

e) Combinații fixe

Art. 81. – (1) Condițiile în ceea ce privește proporționalitatea compoziției trebuie îndeplinite pentru toate substanțele active ale combinației fixe.

(2) Atunci când se ia în considerare cantitatea fiecărei substanțe active dintr-o combinație fixă, cealaltă substanță activă poate fi considerată excipient; în cazul comprimatelor cu două straturi, fiecare strat va fi luat în considerare separat.

IV.1.7 Metodologia bioanalitică

Art. 82. – (1) Partea bioanalitică a studiilor de bioechivalență trebuie efectuată în conformitate cu principiile de Bună Practică de Laborator (BPL).

(2) Totuși, deoarece studiile bioanalitice la om sunt în afara domeniului de aplicare a BPL, locurile în care se desfășoară studiile nu este necesar să fie monitorizate ca parte a planului **național** de verificare a respectării principiilor **BPL**.

Art. 83. – (1) Metodele bioanalitice utilizate trebuie să fie foarte bine caracterizate, pe deplin validate și documentate astfel încât să conducă la rezultate sigure care să poată fi interpretate în mod satisfăcător.

(2) Pentru validarea în cadrul validării studiului, trebuie să se utilizeze probe de control al calității în fiecare secvență analitică.

Art. 84. - Principalele caracteristici ale unei metode bioanalitice, esențiale pentru asigurarea acceptabilității performanței și a siguranței rezultatelor analitice sunt: selectivitatea, limita inferioară de cuantificare, funcția de răspuns (performanța curbei de calibrare), acuratețea, precizia și stabilitatea.

Art. 85. - Limita inferioară de cuantificare trebuie să fie 1/20 din valoarea $C_{\max}$ sau mai mică, deoarece concentrațiile pre-doză trebuie să fie detectabile la o valoare de 5% din $C_{\max}$ sau la o valoare mai mică (vezi secțiunea IV.1.8 *Acumularea substanței în plasmă - carry-over*)

Art. 86. – (1) Reanalizarea probelor studiului trebuie definită în protocolul studiului (și/sau în *PSO*), înainte de startul efectiv al analizei probelor.

(2) De regulă, nu este acceptabilă reanalizarea probelor de la subiecți din motive farmacocinetice; acest aspect este în mod special important pentru studiile de bioechivalență, deoarece ar influența rezultatele acestora.

Art. 87. - Analiza probelor trebuie efectuată în absența informațiilor cu privire la tratament.

IV.1.8 Evaluarea

Art. 88. – (1) În general, în studiile de bioechivalență parametrii farmacocinetici nu trebuie să fie ajustați pentru diferențele în determinarea conținutului seriei test și referință.

(2) Totuși, în cazuri excepționale, când nu poate fi găsită o serie de referință care să difere în conținut cu mai puțin de 5% față de medicamentul de testat (vezi secțiunea IV.1.2), poate fi acceptată corecția conținutului.

(3) Dacă se va folosi o corecție a conținutului, aceasta trebuie să fie pre-specificată în protocol și justificată prin includerea în protocol a rezultatelor determinărilor pentru medicamentul de referință și medicamentul test.

a) Eligibilitatea subiecților

Art. 89. – În mod ideal, toți subiecții tratați trebuie incluși în analiza statistică; cu toate acestea, subiecții dintr-un studiu încrucișat care nu pot furniza date evaluabile pentru medicamentul test și medicamentul de referință (sau care nu pot genera date evaluabile pentru singura perioadă dintr-un studiu pe grupuri paralele) nu trebuie incluși.

Art. 90. – (1) Datele provenite de la toți subiecții tratați trebuie evaluate în mod egal.

(2) Nu este acceptabilă menționarea în protocol a existenței unor subiecți „de rezervă” ale căror date să fie luate în calcul pentru analiza statistică doar dacă ar fi necesară înlocuirea altor subiecți care au fost excluși.

(3) Trebuie planificată includerea în analiză a tuturor subiecților tratați, indiferent dacă există sau nu subiecți excluși.

(4) În studiile cu mai mult de două brațe de tratament (de exemplu un studiu cu trei perioade care include două referințe, una din UE și alta din SUA, sau un studiu cu patru perioade care include testarea medicamentului test și de referință atât în condiții de repaus alimentar, cât și postprandial), analiza fiecărei comparații trebuie efectuată excluzând datele din tratamentele care nu sunt relevante pentru comparația în cauză.

b) Criterii de excludere

Art. 91. – (1) O evaluarea imparțială a rezultatelor din studiile randomizate cere ca toți subiecții să fie monitorizați și tratați conform aceluiași reguli.

(2) Aceste reguli trebuie să fie independente de tipul de tratament sau de rezultatul obținut; în consecință, decizia privind excluderea unui subiect din analiza statistică trebuie să fie luată înaintea bioanalizei.

Art. 92. – (1) În principiu, orice criteriu de excludere este valid dacă este specificat în protocol și decizia de excludere este luată înaintea bioanalizei.

(2) Totuși, excluderea datelor trebuie evitată, deoarece puterea studiului va fi scăzută și este necesar un număr de minimum 12 subiecți evaluabili.

Art. 93. – (1) Exemple de motive de excludere a rezultatelor unui subiect într-o anumită perioadă sunt evenimente ca vărsături și diaree care ar putea determina caracterul nefiabil al profilului concentrație plasmatică/timp.

(2) În cazuri excepționale, utilizarea medicației concomitente poate fi un motiv pentru excluderea unui subiect.

Art. 94. – (1) Criteriile de excludere admise trebuie să fie pre-specificate în protocol.

(2) Dacă are loc unul din aceste evenimente, acesta trebuie notat în fișa de raportare a cazurilor în timpul desfășurării studiului.

(3) Excluderea unor subiecți pe baza acestor criterii pre-specificate trebuie clar descrisă și menționată în raportul studiului.

Art. 95. – (1) Excluderea datelor nu poate fi acceptată numai pe baza analizei statistice sau a motivelor de farmacocinetică, deoarece este imposibil să se facă distincție între efectele formulării și alte motive care influențează farmacocinetica.

(2) Excepții de la această regulă fac:

i) Subiecții care prezintă concentrații nemăsurabile sau concentrații plasmatice foarte mici pentru medicamentul de referință. Se consideră că un subiect prezintă concentrații plasmatice foarte mici dacă are o ASC care reprezintă mai puțin de 5% din media geometrică a ASC pentru medicamentul de referință (calculată fără includerea datelor de la subiectul în cauză). Excluderea datelor din acest motiv va fi acceptată doar în cazuri excepționale și poate pune sub semnul întrebării validitatea studiului.

ii) Subiecții cu concentrații inițiale non-nule $> 5\%$ din valoarea $C_{\max}$. Aceste date trebuie excluse din calcularea bioechivalenței (vezi mai jos *Acumularea substanței în plasmă - carry-over*).

Această situație, apărută în cazul medicamentelor cu eliberare imediată, poate fi rezultatul non-compliancei subiecților sau a unei perioade insuficiente de eliminare, și trebuie pe cât posibil evitată prin verificarea subiecților privind înghițirea, după administrare, a medicației pentru studiu și prin proiectarea studiului cu o perioadă suficientă de eliminare. Probele provenite de la subiecții excluși din analiza statistică trebuie să fie totuși analizate și rezultatele prezentate (vezi mai jos secțiunea *Prezentarea datelor*).

Așa cum este specificat în secțiunea IV.1.4, $ASC_{(0-t)}$ trebuie să acopere cel puțin 80% din $ASC_{(0-\infty)}$. Subiecții nu trebuie excluși din analiza statistică dacă $ASC_{(0-t)}$ acoperă mai puțin de 80% din $ASC_{(0-\infty)}$, dar dacă procentul este mai mic de 80% la mai mult de

20% din cazuri, atunci validitatea studiului trebuie discutată. Aceasta nu se aplică dacă perioada de prelevare a probelor este de 72 de ore sau mai mult și se folosește $ASC_{(0-72h)}$ în loc de $ASC_{(0-t)}$.

c) Parametri de analizat și limite de acceptabilitate

Art. 96. – (1) În studiile de determinare a bioechivalenței după administrarea unei doze unice, parametrii de analizat sunt: $ASC_{(0-t)}$ sau când este relevant $ASC_{(0-72h)}$ și C_{max} .

(2) Pentru acești parametri, intervalul de încredere 90% pentru raportul dintre medicamentul de testat și cel de referință trebuie să se încadreze în intervalul de acceptabilitate de 80,00-125,00%. Pentru a fi situat în cadrul acestui interval de acceptabilitate, limita inferioară trebuie să fie $\geq 80,00\%$ atunci când rotunjirea se face la 2 zecimale și limita superioară trebuie să fie $\leq 125,00\%$ atunci când rotunjirea se face la 2 zecimale.

Art. 97. - Pentru studiile de determinare a bioechivalenței medicamentelor cu eliberare imediată la starea de echilibru, $ASC_{(0-\tau)}$ și $C_{max,ss}$ trebuie analizate folosind același interval de acceptabilitate ca cel de mai sus.

Art. 98. – (1) În rarele cazuri când au fost utilizate date de excreție urinară, $Ae_{(0-t)}$ trebuie analizat utilizând același interval de acceptabilitate ca cel menționat mai sus pentru $ASC_{(0-t)}$.

(2) R_{max} trebuie analizat folosind același interval de acceptabilitate ca pentru C_{max} .

Art. 99. – (1) Nu este necesară o evaluare statistică a t_{max} .

(2) Totuși, dacă se susține că eliberarea rapidă este relevantă clinic și importantă pentru instalarea acțiunii sau că ar fi legată de evenimentele adverse, nu trebuie să existe o diferență aparentă în ceea ce privește valoarea mediană a t_{max} și variabilitatea acesteia, între medicamentul de testat și cel de referință.

Art. 100. – (1) În cazurile specifice ale medicamentelor cu indice terapeutic mic, poate fi necesară îngustarea intervalului de acceptabilitate (vezi secțiunea IV.1.9).

(2) În plus, pentru medicamentele cu variabilitate mare intervalul de acceptabilitate pentru C_{max} poate fi lărgit în anumite cazuri (vezi secțiunea IV.1.10).

d) Analiza statistică

Art. 101 – (1) Evaluarea bioechivalenței se bazează pe intervalul de încredere 90% pentru raportul mediilor geometrice populaționale (test/referință) ale parametrilor luați în considerare.

(2) Această metodă este echivalentă cu testul dublu unilateral cu ipoteza nulă a bioechivalenței la un nivel de semnificație 5%.

Art. 102. – (1) Parametrii farmacocinetici luați în considerare trebuie analizați folosind analiza statistică, ANOVA.

(2) Datele trebuie transformate înaintea analizei folosind o transformare logaritmică.

(3) Din modelul ANOVA se obține un interval de încredere pentru diferențele între formulări prin transformare logaritmică.

(4) Acest interval de încredere este apoi retransformat pentru a obține intervalul de încredere dorit pentru raportul pe scala originală.

(5) Nu este acceptabilă o analiză non-parametrică.

Art. 103. – (1) Modelul precis care va fi folosit în analiză trebuie specificat în protocol.

(2) Analiza statistică trebuie să ia în considerare sursele de variație care pot fi considerate, în mod rezonabil, a avea efect asupra variabilității răspunsului.

(3) Variabilele utilizate în modelul ANOVA sunt de obicei secvență, subiect în cadrul secvenței, perioadă și formulare; pentru toate variabilele se vor folosi efecte fixe, mai curând decât efecte aleatorii.

e) Acumularea substanței în plasmă - carry-over

Art. 104. – (1) Un test pentru determinarea acumulării substanței în organism nu este considerat relevant și nu poate fi luată nici o decizie cu privire la analiză (de exemplu numai analiza primei perioade) pe baza unui asemenea test.

(2) Potențialul de acumulare a substanței în plasmă poate fi luat în discuție în mod direct prin examinarea concentrațiilor plasmatice pre-tratament în perioada a doua (și după aceea, dacă acest lucru este posibil).

Art. 105. – (1) Dacă există unii subiecți a căror concentrație pre-doză este mai mare de 5% din valoarea $C_{\max}$ pentru subiect în acea perioadă, analiza statistică trebuie efectuată folosind datele lui, excluzând perioada respectivă.

(2) În studiile cu două perioade, o astfel de situație va determina excluderea subiectului din analiză.

(3) Studiul nu va mai fi considerat acceptabil dacă aceste excluderi vor conduce la scăderea numărului de subiecți evaluabili sub 12.

(4) Această abordare nu se aplică medicamentelor endogene.

f) Modelul în două etape

Art. 106. – (1) Se acceptă utilizarea unui model de studiu în două etape pentru demonstrarea bioechivalenței.

(2) Un grup inițial de subiecți poate fi tratat și datele lor supuse analizei.

(3) Dacă bioechivalența nu a fost demonstrată, poate fi recrutat un al doilea grup de subiecți, urmând ca analiza finală să se facă pe baza rezultatelor combinate ale ambelor grupuri.

(4) Dacă se optează pentru o astfel de abordare, trebuie urmați pași adecvați în vederea păstrării erorii globale de tip I a experimentului și criteriile de întrerupere a studiului trebuie clar definite înainte de începerea studiului.

(5) Analiza datelor rezultate după prima etapă trebuie considerată ca o analiză interimară și ambele analize trebuie efectuate la nivele de semnificație ajustate (cu intervalele de încredere folosind în mod corespunzător o probabilitate de acoperire ajustată, care va fi mai mare de 90%); de exemplu, se poate accepta folosirea unor intervale de încredere de 94,12% atât pentru analiza etapei 1, cât și pentru analiza datelor combinate rezultate din etapele 1 și 2, dar există multe alternative acceptabile și stabilirea a cât de mult poate scădea nivelul de semnificație alfa la analiza interimară rămâne la alegerea companiei.

(6) Planul de utilizare a modelului în două etape trebuie pre-specificat în protocol împreună cu nivelele de semnificație ajustate care vor fi utilizate pentru fiecare din analize.

Art. 107. - Când se analizează datele combinate din cele două etape, în modelul ANOVA trebuie inclusă o variabilă pentru fiecare etapă.

g) Prezentarea datelor

Art. 108. – (1) Toate datele individuale ale subiecților referitoare la concentrație și parametrii farmacocinetici trebuie prezentate prin formule împreună cu parametrii statistici descriptivi cum sunt: media geometrică, mediana, media aritmetică, deviația standard, coeficientul de variație, minima și maxima.

(2) Curbele individuale concentrație plasmatică/timp trebuie prezentate în scala linear/linear și log/linear.

(3) Se va specifica metoda utilizată pentru obținerea parametrilor farmacocinetici din datele primare.

(4) Se va specifica numărul de momente din faza terminală liniară exprimată logaritmic (log-liniară), utilizate la estimarea constantei vitezei terminale (necesară pentru estimarea adecvată a ASC_{∞}).

Art. 109. – Trebuie prezentați parametrii farmacocinetici care au făcut subiectul analizei statistice, momentele de estimare și intervalul de încredere 90% pentru raportul medicament testat - medicament de referință.

Art. 110. – Trebuie furnizate tabelele cu rezultatele analizei statistice ANOVA, inclusiv testele statistice adecvate ale tuturor variabilelor din model.

Art. 111. - Raportul trebuie să fie suficient de detaliat pentru a permite repetarea analizei farmacocinetice și statistice, de exemplu trebuie furnizate datele despre intervalele de timp de

prelevare a probelor de sânge după administrarea dozei, concentrațiile medicamentului, valoarea parametrilor farmacocinetici pentru fiecare subiect în fiecare perioadă a studiului și schemele de randomizare.

Art. 112. – (1) Abandonurile și retragerile subiecților din studiu trebuie complet documentate.

(2) Dacă sunt disponibile, datele despre concentrație și parametrii farmacocinetici ale acestor subiecți trebuie prezentate individual, dar nu vor fi incluse în calculul statistic.

Art. 113. – (1) Metoda bioanalitică trebuie documentată într-un raport de validare anterior studiului.

(2) Trebuie furnizat, de asemenea, un raport bioanalitic.

(3) Raportul bioanalitic trebuie să includă o scurtă descriere a metodei bioanalitice folosite și rezultatele tuturor probelor standard de calibrare și ale probelor de control al calității.

(4) Trebuie incluse un număr reprezentativ de cromatograme sau alte date primare, ce acoperă întregul interval de concentrații pentru toate probele standard, probele de control al calității și toate probele analizate.

(5) Acestea trebuie să includă toate cromatogramele de la cel puțin 20% din subiecți împreună cu probele de control al calității și probele standard de calibrare ale determinărilor corespunzătoare acestor subiecți.

Art. 114. – (1) Dacă pentru o anumită formulare la o anumită doză au fost efectuate multiple studii, din care o parte au demonstrat bioechivalența și o parte nu, cantitatea de dovezi trebuie luată în considerare ca întreg.

(2) Trebuie luate în considerare numai studiile relevante, așa cum sunt definite la secțiunea IV.1.

(3) Existența unui studiu care a demonstrat bioechivalența nu înseamnă că cele care nu au demonstrat-o nu trebuie luate în considerare.

(4) Solicitantul trebuie să discute pe larg rezultatele și să justifice de ce este demonstrată bioechivalența.

(5) Alternativ, atunci când este relevant, poate fi furnizată suplimentar o analiză combinată a tuturor studiilor, pe lângă analizele individuale ale studiului.

(6) Nu este acceptabil să se cumuleze studii care nu au reușit să demonstreze bioechivalența în absența unuia care să o demonstreze.

IV.1.9 Medicamente cu indice terapeutic mic

Art. 115. – (1) În cazul specific al medicamentelor cu indice terapeutic mic, intervalul de acceptabilitate pentru ASC trebuie să restrângă la 90,00 – 111,11%.

(2) În cazul în care C_{max} are o importanță deosebită pentru siguranță, eficacitate sau monitorizarea nivelului de medicament, intervalul de acceptabilitate 90,00 – 111,11% trebuie să fie aplicat și acestui parametru.

(3) Nu este posibil să se identifice un set de criterii pentru definirea categoriei de medicamente cu indice terapeutic mic (MITM) și trebuie decis de la caz la caz, pe baza unor considerații clinice, dacă o substanță activă este un MITM.

IV.1.10 Substanțe medicamentoase sau medicamente cu variabilitate mare

Art. 116. – (1) Medicamentele cu variabilitate mare (MVM) sunt acele medicamente a căror variabilitate intra-individuală a unui parametru este mai mare de 30%.

(2) Dacă un solicitant suspectează că un medicament poate fi considerat cu variabilitate mare în ceea ce privește viteza și/sau mărimea absorbției, se poate desfășura un studiu cu model încrucișat replicativ.

Art. 117. – (1) Acele MVM pentru care o diferență mai mare a C_{max} este considerată fără relevanță clinică pe baza unei justificări clinice solide pot fi evaluate utilizând un interval de acceptabilitate lărgit.

(2) În acest caz, criteriile de acceptabilitate pentru $C_{\max}$ pot fi lărgite până la maximum 69,84 – 143,19%.

Art. 118. – (1) Pentru ca intervalul de acceptabilitate să poată fi lărgit, studiul de bioechivalență trebuie să aibă un model replicativ, în cazurile în care a fost demonstrat că variabilitatea intra-individuală a $C_{\max}$ a medicamentului de referință folosit în studiu este mai mare de 30%.

(2) Solicitantul trebuie să justifice faptul că variabilitatea intra-individuală calculată este o estimare fiabilă și că nu este rezultatul unor „valori aberante” (valori atipice, *outliers*).

(3) Cererea pentru lărgirea intervalului trebuie să fie specificată prospectiv în protocol.

Art. 119. – (1) Gradul lărgirii intervalului trebuie să fie definit conform variabilității intra-individuale observate în studiul de bioechivalență, folosindu-se „bioechivalența medie scalată” („*scaled-average-bioequivalence*”), în conformitate cu formula, $[S, I] = \exp [\pm k \cdot s_{WR}]$, unde S este limita superioară a intervalului de acceptabilitate, I este limita inferioară a intervalului de acceptabilitate, k este constanta stabilită la 0,760 și s_{WR} este deviația standard intra-individuală a valorilor $C_{\max}$ transformate logaritmice ale medicamentului de referință.

(2) Tabelul de mai jos cuprinde câteva exemple privind modul în care diferitele niveluri de variabilitate conduc la diferite limite de acceptabilitate folosind această metodologie.

CV (%) intra-individual*	Limita inferioară	Limita superioară
30	80,00	125,00
35	77,23	129,48
40	74,62	134,02
45	72,15	138,59
≥ 50	69,84	143,19

$$* CV(\%) = 100 \sqrt{e^{s_{WR}^2} - 1}$$

Art. 120. – (1) Raportul mediilor geometrice (RMG) trebuie să se situeze în intervalul de acceptabilitate convențională, 80,00 – 125,00%.

(2) Posibilitatea de lărgire a criteriilor de acceptabilitate pe baza variabilității intra-individuale mari nu se aplică pentru ASC în acele cazuri în care intervalul de acceptabilitate trebuie să rămână la 80,00 – 125,00% indiferent de variabilitate.

Art. 121. – Se acceptă să se aplice o schemă încrucișată cu 3 sau cu 4 perioade în studiul cu model replicativ.

IV.2 Teste de dizolvare *in vitro*

Art. 122. - Aspectele generale ale studiilor de dizolvare *in vitro* sunt prezentate pe scurt în Anexa I, inclusiv cerințele de bază referitoare la utilizarea factorului de similaritate (testul f_2).

IV.2.1. Teste de dizolvare *in vitro* complementare studiilor de bioechivalență

Art. 123. – (1) Trebuie raportate rezultatele testelor de dizolvare *in vitro* (media probelor de control), efectuate în trei „medii tampon” diferite (în mod normal la pH 1,2, 4,5 și 6,8) și în mediul în care se preconizează că se va elibera medicamentul, obținute cu seriile medicamentului de testat și medicamentului de referință care au fost utilizate în studiul de bioechivalență.

(2) Formele farmaceutice speciale, cum sunt comprimatele orodispersabile (COD) pot necesita teste folosind condiții experimentale diferite.

(3) Rezultatele trebuie raportate sub formă de procent din cantitatea de substanță declarată *versus* perioada de timp de expunere, cu evidențierea valorilor medii și a parametrilor statistici descriptivi.

Art. 124. - Dacă nu se justifică în alt mod, specificațiile pentru dizolvarea *in vitro* care vor fi utilizate pentru controlul calității medicamentului trebuie să derive din profilul de

dizolvare al seriei de medicament de testat care a fost găsit bioechivalent cu medicamentul de referință (vezi *Anexa I*).

Art. 125. – (1) În cazul în care rezultatele dizolvării comparative *in vitro* a seriilor nu reflectă bioechivalența demonstrată *in vivo*, aceasta din urmă va prevala.

(2) Totuși, posibilele motive ale unei asemenea discrepanțe trebuie să fie luate în considerare și justificate.

IV.2.2 Teste de dizolvare *in vitro* în susținerea exceptării de la efectuarea studiilor de bioechivalență pentru alte concentrații

Art. 126. – (1) Dizolvarea *in vitro* adecvată trebuie să confirme justetea exceptării de la efectuarea studiilor de bioechivalență suplimentare *in vivo*.

(2) În consecință, dizolvarea trebuie să fie investigată la diferite valori ale pH-ului, așa cum este subliniat în secțiunea anterioară (în mod normal la pH 1,2, 4,5 și 6,8), dacă nu există o altă justificare.

(3) Similaritatea profilurilor de dizolvare *in vitro* (vezi *Anexa I*), trebuie demonstrată în toate condițiile, pentru seriile medicamentului care face obiectul cererii de autorizare, adică între concentrațiile suplimentare și concentrația/concentrațiile (adică seria/ile) pentru care s-a efectuat studiul de bioechivalență.

Art. 127. – (1) La valori ale pH-ului la care condițiile de dizolvare nu sunt îndeplinite pentru toate concentrațiile, dizolvarea *in vitro* poate să difere între diversele concentrații.

(2) Totuși, comparația cu concentrația respectivă a medicamentului de referință trebuie să confirme că acest fapt se datorează mai degrabă substanței active decât formulării.

(3) În plus, solicitantul poate demonstra profiluri similare la aceeași doză (de exemplu posibilitatea comparării a 2 comprimate de 5 mg cu un comprimat de 10 mg).

IV.3. Raportul studiului

IV.3.1. Raportul studiului de bioechivalență

Art. 127. – (1) Raportul studiului de bioechivalență trebuie să prezinte documentația completă a protocolului, desfășurării și evaluării sale.

(2) Acesta trebuie să fie redactat în concordanță cu ghidul ICH E3 și să fie semnat de către investigator în conformitate cu Anexa I a Directivei 2001/83/CE cu modificările și completările ulterioare.

Art. 128. – (1) Trebuie menționate numele și apartenența investigatorilor responsabili, locul de desfășurare a studiului și perioada desfășurării sale.

(2) Certificatele de audit, dacă sunt disponibile, trebuie incluse în raport.

Art. 129. – (1) Raportul studiului trebuie să includă dovezi că alegerea medicamentului de referință este în conformitate cu articolele 704(1) și 704(2) din „Lege” care transpun articolele 10(1) și 10(2) ale Directivei 2001/83/CE cu modificările și completările ulterioare.

(2) Acesta trebuie să includă: numele medicamentului de referință, concentrația, forma farmaceutică, seria, fabricantul, data de expirare și țara de proveniență.

Art. 130. – (1) Trebuie furnizate numele și compoziția medicamentului/medicamentelor de testat utilizat/utilizate în studiu.

(2) Trebuie menționate mărimea seriei, seria, data fabricației și, dacă este posibil, data de expirare a medicamentului de testat.

Art. 131. - Certificatele de analiză ale seriei de referință și seriei test utilizate în studiu trebuie să fie incluse într-o anexă a raportului studiului.

Art. 132. - Concentrațiile și datele farmacocinetice și analiza statistică trebuie să fie prezentate cu nivelul de detaliere descris mai sus (secțiunea IV.1.8. *Prezentarea datelor*).

IV.3.2 Alte date care trebuie incluse în cerere

Art. 133. – (1) Solicitantul trebuie să prezinte o declarație semnată care să confirme că medicamentul de testat are aceeași compoziție cantitativă și este fabricat prin același proces ca cel prezentat pentru obținerea autorizației de punere pe piață.

IV.3.2 Alte date care trebuie incluse în cerere

Art. 133. – (1) Solicitantul trebuie să prezinte o declarație semnată care să confirme că medicamentul de testat are aceeași compoziție cantitativă și este fabricat prin același proces ca cel prezentat pentru obținerea autorizației de punere pe piață.

(2) Trebuie depusă și o confirmare că medicamentul de testat aparține deja unei serii industriale de fabricație.

(3) Trebuie puse la dispoziție profiluri de dizolvare comparative (vezi secțiunea IV.2).

Art. 134. – Raportul de validare a metodei bioanalitice trebuie să fie inclus în modulul 5 al cererii de autorizare.

Art. 135. – Date suficient de detaliate, care să permită repetarea analizelor de farmacocinetică și a analizei statistice, de exemplu date despre intervalul de timp de prelevare a probelor, concentrațiile medicamentului, valorile parametrilor farmacocinetici pentru fiecare subiect în fiecare perioadă și schema de randomizare, trebuie să fie disponibile într-un format electronic adecvat (sub formă tabelară sau în format Excel) pentru a fi furnizate la cerere.

IV.4 Cereri de variații

Art. 136. – (1) Dacă un medicament a fost reformulat față de formularea inițial aprobată sau dacă metoda de fabricație a fost modificată în așa fel încât poate fi afectată biodisponibilitatea, este necesară desfășurarea unui studiu de bioechivalență *in vivo*; lipsa lui trebuie justificată.

(2) Orice justificare prezentată trebuie să se bazeze pe considerații generale, cum sunt cele din *Anexa III* sau pe faptul că a fost stabilit un nivel A de corelație acceptabilă *in vitro/in vivo* (vezi CPMP/QWP/604/96).

Art. 137. – În cazurile în care a fost investigată biodisponibilitatea medicamentului supus modificării și a fost stabilit un nivel A de corelație acceptabilă între performanța *in vivo* și dizolvare *in vitro*, se poate renunța la cerințele pentru demonstrarea bioechivalenței *in vivo* dacă profilul de dizolvare *in vitro* a noului medicament este similar cu cel al medicamentului deja autorizat în aceleași condiții de testare ca cele folosite la stabilirea corelației (vezi *Anexa I*).

Art. 138. - Pentru variații ale medicamentelor aprobate conform art. 702(4), 705, 706 sau 707 din „Lege” care transpun art. 8(3), 10a, 10b sau 10c din Directiva 2001/83/CE cu modificările și completările ulterioare, medicamentul comparator folosit în studiile de bioechivalență și dizolvare este de regulă cel autorizat în formula inițială, cu metoda de fabricație și ambalarea inițiale etc.

Art. 139. – (1) Când sunt făcute variații la un medicament generic sau la un medicament hibrid, medicamentul comparator pentru studiul de bioechivalență trebuie să fie de regulă o serie actuală a medicamentului de referință.

(2) Dacă pe piață nu este disponibil un medicament de referință valid, se poate accepta comparația cu formularea anterioară (a medicamentului generic sau a medicamentului hibrid), dacă este justificată.

(3) Pentru variații care nu necesită un studiu de bioechivalență trebuie urmate recomandările și cerințele menționate în alte ghiduri publicate.

DEFINIȚII

Echivalență farmaceutică – Medicamentele sunt echivalente farmaceutic atunci când conțin aceeași cantitate din aceeași/aceleași substanță/substanțe activă/active, se prezintă în aceleași forme farmaceutice care corespund aceluiași standarde sau unor standarde comparabile.

Echivalența farmaceutică nu implică în mod necesar bioechivalență deoarece diferențele între excipienți și/sau procesul de fabricație pot duce la o dizolvare și/sau absorbție mai lentă sau mai rapidă.

Alternative farmaceutic – sunt medicamente care conțin aceeași entitate activă dar care diferă în privința formei chimice (săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați), a formei farmaceutice sau a concentrației.

Parametri farmacocinetici

$Ae_{(0-t)}$: excreția urinară cumulativă a unui medicament nemodificat de la administrare până la momentul t

$ASC_{(0-t)}$: aria de sub curba concentrației plasmatice de la administrare până la ultima concentrație măsurată la timpul t

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

$ASC_{(0-\tau)}$: ASC calculată pentru un interval de dozare la starea de echilibru

$ASC_{(0-72h)}$: aria de sub curba concentrației plasmatice de la administrare până la 72 de ore

C_{max} concentrația plasmatică maximă

$C_{max,se}$ concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru

Aria reziduală – aria extrapolată $(ASC_{(0-\infty)} - ASC_{(0-t)}) / ASC_{(0-\infty)}$

R_{max} : viteza maximă a excreției urinare

t_{max} : timpul scurs până la atingerea concentrației plasmatice maxime

$t_{max,se}$: timpul scurs până la atingerea $C_{max,se}$

$t_{1/2}$: timpul de înjumătățire plasmatică

λ_z : constanta vitezei terminale

RCP Rezumatul Caracteristicilor Produsului

ANEXA I

Studiul de dizolvare și similaritatea profilurilor de dizolvare

1. Aspecte generale ale testelor de dizolvare legate de biodisponibilitate

În cursul dezvoltării unui medicament se utilizează un test de dizolvare ca instrument de identificare a factorilor formulării care influențează biodisponibilitatea medicamentului și pot avea efect crucial asupra acesteia. Imediat după definirea compoziției și a procesului de fabricație, pentru asigurarea atât a uniformității seriilor, cât și a păstrării similarității profilurilor de dizolvare cu cele ale seriilor utilizate în studiul clinic pivot, în controlul calității seriilor pilot și seriilor industriale se utilizează un test de dizolvare. Mai mult, în anumite condiții, studiul de dizolvare poate fi folosit pentru eliminarea necesității de efectuare a unui test de bioechivalență. Prin urmare, testele de dizolvare pot servi mai multor scopuri:

i – Testarea calității medicamentului

- Pentru obținerea de informații referitoare la seriile medicamentului de testat folosite în studiile de bioechivalență/biodisponibilitate și în studiile clinice pivot în susținerea specificațiilor pentru controlul calității
- Ca instrument de control al calității, pentru demonstrarea uniformității procesului de fabricație
- Pentru a obține informații despre medicamentul de referință utilizat în studiile de biodisponibilitate/bioechivalență și studiile clinice pivot

ii – Deducerea surogat a bioechivalenței

În anumite cazuri, pentru demonstrarea similarității între diferitele formulări ale unei substanțe active și medicamentul de referință (exceptări de la un studiu de bioechivalență, de exemplu variații, modificări de formulare în timpul procesului de dezvoltare și medicamentele generice; vezi secțiunea IV.2 și Anexa III)

- Pentru investigarea uniformității seriilor medicamentelor (medicamentul de testat și cel de referință), care urmează a fi folosite ca bază la selectarea seriilor corespunzătoare pentru studiul *in vivo*.

Trebuie dezvoltate metode de testare specifice medicamentului, bazate pe cerințele generale și/sau specifice ale Farmacopeii. În cazul în care se demonstrează caracterul nesatisfăcător al cerințelor respective și/sau în care cerințele Farmacopeii nu reflectă dizolvarea *in-vivo* (biorelevanța, cu alte cuvinte) se pot avea în vedere metode alternative, cu condiția demonstrării caracterului lor discriminatoriu precum și a capacității acestora de diferențiere între seriile de produs *in vivo* cu performanță acceptabilă și cele cu performanță non-acceptabilă. Întotdeauna trebuie ținut cont de informațiile de ultimă oră, inclusiv de interacțiunea caracteristicilor derivate din clasificarea BCS și forma farmaceutică.

Intervalele de timp la care se face prelevarea de probe trebuie să fie în așa fel alese încât să asigure obținerea unui profil de dizolvare relevant, prelevarea trebuind să se realizeze la cel puțin 15 minute. Se recomandă prelevarea mai frecventă a probelor de-a lungul perioadei cu cele mai multe modificări ale profilului de dizolvare. În cazul medicamentelor cu dizolvare rapidă, la care dizolvarea completă se face în decurs de 30 de minute, poate fi necesară generarea unui profil adecvat prin prelevare la intervale de 5 sau 10 minute.

Dacă se consideră că o substanță activă are solubilitate foarte mare, este de așteptat ca aceasta să nu ridice probleme de biodisponibilitate, mai ales în situația în care forma farmaceutică permite dizolvarea rapidă a substanței active în intervalul de pH fiziologic preconizat, iar excipienții sunt cunoscuți a nu afecta biodisponibilitatea. Din contră, în cazul unei substanțe active considerate cu solubilitate limitată sau mică, viteza de absorbție poate fi limitată de dizolvarea formei farmaceutice. Același lucru se aplică și în cazul în care excipienții determină eliberarea și dizolvarea ulterioară a substanței active. În astfel de cazuri, se recomandă diferite condiții de testare și trebuie făcută o prelevare adecvată a probelor.

2. Similaritatea profilurilor de dizolvare

Testarea similarității profilurilor de dizolvare și orice concluzii trase din rezultatele acesteia (de exemplu, justificarea exceptării de la un studiu de bioechivalență) pot fi considerate valide numai dacă profilul de dizolvare a fost satisfăcător caracterizat, cu utilizarea unui număr suficient de timpi de determinare.

Pentru formele farmaceutice cu eliberare imediată, în plus față de recomandările făcute la punctul 1 de mai sus, compararea la 15 minute este esențială pentru a ști dacă dizolvarea completă se atinge înainte de golirea gastrică.

În acele situații în care 85% din medicament se dizolvă în decurs de 15 minute, profilurile de dizolvare pot fi acceptate ca similare, fără o evaluare matematică suplimentară.

În cazul în care dizolvarea a mai mult de 85% din substanța activă nu se realizează în decurs de 15 minute și necesită 30 minute, sunt necesari cel puțin 3 timpi de determinare: primul înainte de 15 minute, cel de-al doilea la 15 minute și cel de-al treilea în momentul în care eliberarea substanței active se apropie de 85%.

Pentru formele farmaceutice cu eliberare modificată, trebuie respectate recomandările din ghidurile relevante.

Similaritatea profilurilor de dizolvare poate fi determinată folosind factorul de similaritate f_2 , după cum urmează:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

În această ecuație:

- f_2 este factorul de similaritate,
- n este numărul timpilor de determinare,
- $R_{(t)}$ este procentul mediu din medicamentul de referință dizolvat la momentul t după inițierea testului,
- $T(t)$ este procentul mediu din medicamentul de testat dizolvat la momentul t după inițierea testului.

Atât pentru medicamentul de testat, cât și pentru cel de referință, trebuie determinat procentul de dizolvare.

Evaluarea factorului de similaritate se bazează pe următoarele condiții:

- Minimum trei timpi de determinare (momentul zero este exclus)
- Timpii de determinare trebuie să fie aceiași pentru ambele formulări (test și referință)
- 12 valori individuale pentru fiecare timp de determinare pentru fiecare formă farmaceutică
- Nu mai mult de o valoare medie > 85% dizolvată pentru fiecare dintre formele farmaceutice
- Deviația standard relativă sau coeficientul de variație al fiecărui medicament trebuie să fie mai mică de 20% pentru primul timp de determinare și mai mică de 10% de la al doilea până la ultimul timp de determinare.

O valoare a f_2 între 50 și 100 sugerează similaritatea celor două profiluri de dizolvare.

Când factorul de similaritate f_2 nu este adecvat, similaritatea poate fi comparată folosind metode dependente de model sau independente de model ca de exemplu prin comparație statistică multivariată a parametrilor funcției Weibull sau a procentului dizolvat la diferite momente specifice.

Dacă sunt valide statistic și satisfăcător justificate, se consideră acceptabile metode alternative de demonstrare a similarității dizolvării, altele decât factorul statistic f_2

Limitele de acceptare a similarității trebuie pre-definite și justificate iar diferența nu trebuie să depășească 10%. În plus, variabilitatea datelor de dizolvare a medicamentului de testat și a celui de referință trebuie să fie similară, putând totuși fi acceptată o variabilitate mai mică a medicamentului de testat.

Trebuie prezentate dovezi ale validării programului computerizat de analiză statistică.

Pașii urmați în aplicarea procedurilor trebuie descriși și explicați clar și se prezintă un cuprins tabelar adecvat.

ANEXA II**Cerințele studiului de bioechivalență pentru diferite forme farmaceutice**

Deși acest ghid se referă la formele farmaceutice cu eliberare imediată, *Anexa II* conține câteva recomandări generale cu privire la cerințele datelor de bioechivalență pentru alte tipuri de forme farmaceutice și pentru tipuri specifice de forme farmaceutice cu eliberare imediată.

În situațiile în care medicamentul de testat conține o altă sare, ester, eter, izomer, amestec de izomeri, complecși sau derivați ai substanței active, decât medicamentul de referință, bioechivalența trebuie demonstrată prin studii de bioechivalență *in vivo*. Când substanța activă din medicamentul de referință și din cel de testat este identică (sau sub formă de săruri cu proprietăți similare, conform definiției din *Anexa III*, secțiunea III), în unele situații studiile de bioechivalență *in vivo* pot să nu fie cerute, așa cum se prezintă mai jos și în *Anexa III*.

Forme farmaceutice orale cu eliberare imediată și acțiune sistemică

Pentru astfel de forme farmaceutice precum comprimatele, capsulele sau suspensiile orale, studiile de bioechivalență sunt necesare cu excepția situațiilor în care este aplicabilă o exceptare (vezi Anexa III). Pentru comprimatele orodispersabile și soluțiile orale, se aplică recomandări specifice, așa cum sunt detaliate mai jos.

Comprimate orodispersabile

Un comprimat orodispersabil (COD) este formulat astfel încât să se disperseze rapid în cavitatea bucală. Plasarea în cavitatea bucală și timpul de contact pot fi critice în acele cazuri în care substanța activă se dizolvă și ea în cavitatea bucală și poate fi absorbită la nivelul mucoasei bucale. În funcție de forma farmaceutică, se pot produce înghițirea substanței acoperite și absorbția consecutivă de la nivelul tractului gastro-intestinal. Dacă se poate demonstra că substanța activă nu este absorbită în cavitatea bucală ci, mai curând, trebuie înghițită și absorbită la nivelul tractului gastro-intestinal, atunci se poate avea în vedere o exceptare pe baza clasificării BCS (vezi *Anexa III*). Dacă nu se poate demonstra acest lucru, bioechivalența trebuie evaluată în studii clinice.

Dacă COD de testat este o extensie a unei alte forme farmaceutice orale, pentru evaluarea administrării comprimatului orodispersabil, atât cu, cât și fără administrare concomitentă de lichide, se recomandă efectuarea unui studiu cu 3 perioade. Totuși, dacă bioechivalența între COD administrate fără apă și forma farmaceutică de referință administrată cu apă este demonstrată într-un studiu cu 2 perioade, se poate admite bioechivalența COD administrate cu apă.

Dacă COD este un generic/hibrid al unui COD de referință, pentru stabilirea modelului de studiu trebuie aplicate următoarele recomandări:

- dacă medicamentul de referință poate fi administrat cu sau fără aport hidric, bioechivalența trebuie demonstrată în lipsa aportului hidric, aceste condiții asemănându-se cel mai mult cu cele ale domeniului de utilizare al formulării. Aceste condiții sunt cu deosebire importante dacă substanța se poate dizolva și este parțial absorbită în cavitatea bucală. Dacă bioechivalența este demonstrată pentru administrarea în lipsa aportului hidric, bioechivalența în prezența aportului hidric poate fi considerată dovedită.
- dacă medicamentul de referință se administrează într-un singur mod (de exemplu, numai cu aport hidric), bioechivalența trebuie demonstrată în aceste condiții (într-un studiu cu model convențional încrucișat cu două secvențe).
- dacă medicamentul de referință este administrat într-un singur mod (de exemplu, numai cu aport hidric) și se intenționează ca medicamentul de testat să fie administrat și în alte moduri (de exemplu, fără aport hidric), modul convențional de

administrare și cel nou trebuie comparate cu modul convențional de administrare al medicamentului de referință (modelul studiului va cuprinde 3 tratamente, 3 perioade și 6 secvențe).

În studiile în care se face evaluarea unor COD administrate fără aport hidric, se recomandă umectarea cavității bucale prin ingerarea a 20 ml de apă imediat înainte de plasarea COD pe limbă. Se recomandă interzicerea ingerării de lichide la mai puțin de o ora de la administrare.

Alte forme farmaceutice orale precum filmele orodispersabile, comprimatele sau filmele bucale, comprimatele sublinguale și cele masticabile pot fi tratate în același mod ca și COD. Studiile de bioechivalență trebuie desfășurate în conformitate cu modul de utilizare recomandat pentru medicament.

Soluții orale

Dacă medicamentul de testat este o soluție orală apoasă la momentul administrării și conține o substanță activă în aceeași concentrație cu o soluție orală autorizată, se poate aplica exceptarea de la studiul de bioechivalență. Totuși, dacă excipienții pot afecta tranzitul gastro-intestinal (sorbitol, manitol etc.), absorbția (de exemplu, surfactanți sau excipienți care pot afecta proteinele de transport), solubilitatea *in vivo* (de exemplu, co-solvenți) sau stabilitatea *in vivo* a substanței active, trebuie efectuat un studiu de bioechivalență, cu excepția situațiilor în care diferențele cantitative ale acestor excipienți pot fi justificate adecvat făcând referire la alte date. La soluțiile orale, pentru exceptarea de la efectuarea studiului de bioechivalență, se aplică aceleași cerințe de similaritate a excipienților (vezi *Anexa III*, secțiunea IV.2 Excipienți).

În acele cazuri în care medicamentul de testat este o soluție orală destinată a fi bioechivalentă cu o altă formă farmaceutică orală cu eliberare imediată, este necesară efectuarea unui studiu de bioechivalență.

Forme farmaceutice cu combinații fixe

Cerințele de bioechivalență referitoare la combinațiile fixe sunt cuprinse în „Ghidul de dezvoltare clinică a medicamentelor care conțin combinații fixe”. Posibilitatea exceptării de la studiul de bioechivalență pentru medicamentele care conțin combinații fixe este cuprinsă în *Anexa III*, secțiunea V.

Forme farmaceutice non-orale cu eliberare imediată și acțiune sistemică

Această secțiune se aplică de exemplu formelor farmaceutice rectale. În general, pentru acestea este necesar un studiu de bioechivalență. O exceptare poate fi avută în vedere pentru acele soluții care conțin o substanță activă în aceeași concentrație cu soluția autorizată și au aceeași compoziție calitativă și respectiv o compoziție similară din punct de vedere cantitativ, în ceea ce privesc excipienții (în acest caz se pot aplica condițiile pentru soluțiile orale).

Soluții parenterale

În general, dacă medicamentul de testat urmează a fi administrat sub forma unei soluții apoase intravenoase care conține aceeași substanță activă ca și medicamentul aprobat, nu sunt necesare studii de bioechivalență. Totuși, dacă oricare dintre excipienți interacționează cu substanța activă (de exemplu, prin formarea de complexi), sau afectează în orice alt fel distribuția substanței active, este necesară efectuarea unui studiu de bioechivalență, mai puțin în situațiile în care ambele medicamente conțin aceiași excipienți în cantități similare și se poate, în mod adecvat, justifica faptul că orice diferență cantitativă nu afectează farmacocinetica substanței active.

În cazul altor căi de administrare parenterală, de exemplu intramuscular sau subcutanat, precum și în situația în care medicamentul de testat este același tip de soluție (apoasă sau uleioasă), are aceeași concentrație în aceeași substanță activă și aceiași excipienți în cantități similare cu medicamentul deja autorizat, nu mai este necesară efectuarea unui studiu de bioechivalență. Mai mult, pentru soluțiile parenterale apoase cu excipienți comparabili în

cantități similare, studiul de bioechivalență nu este necesar dacă se poate demonstra că excipienții nu au impact asupra vâscozității.

Forme farmaceutice lipozomale, micelare și emulsii pentru administrare intravenoasă

- **Forme farmaceutice lipozomale:** Aspectele de farmacocinetică care caracterizează formele farmaceutice lipozomale pentru administrare intravenoasă necesită considerații speciale, care nu sunt cuprinse în prezentul ghid.

- **Emulsii:** în mod normal, emulsiile nu pot fi exceptate de la studiile de bioechivalență.

Cu toate acestea, emulsiile pot fi considerate eligibile pentru exceptare de la studiile de bioechivalență dacă:

- a) medicamentul nu este conceput pentru eliberare sau distribuție controlată
- b) metoda și frecvența de administrare sunt aceleași ca și pentru medicamentul deja autorizat

În astfel de cazuri, compoziția trebuie să fie calitativ și cantitativ aceeași ca și cea a medicamentului deja autorizat și trebuie furnizate date satisfăcătoare care să demonstreze existența unor caracteristici fizico-chimice similare, inclusiv dimensiunea distribuției fazei de dispersie lipidică, susținute de alte caracteristici ale emulsiei, considerate relevante, de exemplu proprietăți de suprafață precum potențialul Zeta și proprietățile reologice.

- **Lipide pentru alimentația parenterală intravenoasă:** pot fi considerate eligibile pentru exceptare de la studiile de bioechivalență cu condiția furnizării de date suficiente care să demonstreze prezența unor caracteristici fizico-chimice comparabile. Diferențele în compoziție pot fi justificate luând în considerare natura și scopul terapeutic al unor astfel de forme farmaceutice.

- **Forme farmaceutice cu formare de miceli:** soluțiile micelare pentru administrare intravenoasă pot fi considerate soluții „complexe” și, prin urmare, în mod normal, nu sunt eligibile pentru exceptare de la studiile de bioechivalență.

Totuși, formele farmaceutice micelare pot fi considerate eligibile pentru exceptarea de la studiul de bioechivalență în următoarele situații:

- a) are loc o desfacere rapidă a miceliilor la diluare și medicamentul nu este destinat eliberării sau distribuției controlate
- b) metoda și frecvența de administrare sunt identice cu cele ale medicamentului deja autorizat
- c) excipienții nu afectează distribuția substanței active

În aceste cazuri, compoziția perfuziei micelare imediat înainte de administrare trebuie să fie identică calitativ și cantitativ cu cea a medicamentului deja autorizat și trebuie furnizate date satisfăcătoare pentru demonstrarea similarității caracteristicilor fizico-chimice precum concentrația micelară critică, capacitatea de solubilizare a formei farmaceutice (cum ar fi Concentrația Aditivă Maximă), cantitatea de substanță activă liberă și legată și dimensiunea miceliilor.

Aceste condiții sunt valabile și în cazul unor modificări minore ale compoziției cantitative sau calitative, cu condiția să nu se modifice cantitatea sau tipul de surfactanți.

Forme farmaceutice cu eliberare modificată și acțiune sistemică

Forme farmaceutice orale cu eliberare modificată și transdermice

Pentru formele farmaceutice orale cu eliberare modificată și transdermice este necesară efectuarea de studii de bioechivalență în conformitate cu Ghidul pentru formele farmaceutice

orale cu eliberare modificată și formele farmaceutice transdermice: secțiunea II (Evaluare farmacocinetică și clinică) (CPMP/EWP/280/96).

Forme farmaceutice intramusculare sau subcutanate cu eliberare modificată

Pentru suspensii, complecși sau orice fel de matrice care au ca obiectiv întârzierea sau prelungirea eliberării substanței active la administrarea intramusculară sau subcutanată, demonstrarea bioechivalenței se face în conformitate cu regulile pentru formele farmaceutice extravasculare cu eliberare modificată, de exemplu formele farmaceutice transdermice, în conformitate cu ghidul corespunzător.

Medicamente cu aplicare și acțiune locală

Pentru medicamentele cu utilizare locală (după administrare orală, nazală, pulmonară, oculară, cutanată, rectală, vaginală etc.) destinate să acționeze la locul de aplicare, recomandările pot fi regăsite în alte ghiduri (CPMP/EWP/4151/00 rev. 1, CPMP/EWP/239/95).

Exceptarea de la necesitatea furnizării de date de echivalență poate fi acceptată în cazul soluțiilor, de exemplu picături oftalmice, spray-uri nazale sau soluții cutanate, dacă medicamentul de testat este același tip de soluție (apoasă sau uleioasă) și are aceeași concentrație în aceeași substanță activă ca și medicamentul deja autorizat. Se pot accepta diferențe minore în compoziția excipienților dacă proprietățile farmaceutice relevante ale medicamentului de testat și ale medicamentului de referință sunt identice sau esențial similare. Orice diferențe calitative sau cantitative în ceea ce privește excipienții trebuie justificate satisfăcător din punctul de vedere al influențării echivalenței terapeutice. Metoda și mijloacele de administrare trebuie să fie de asemenea identice cu cele ale medicamentului deja autorizat, dacă nu există altfel de justificări.

Ori de câte ori o expunere sistemică, ca rezultat al aplicării locale a unui medicament cu acțiune locală, implică un risc de apariție a unor reacții adverse sistemice, se impune măsurarea expunerii sistemice. Trebuie demonstrat faptul că expunerea sistemică nu este mai mare în cazul medicamentului de testat comparativ cu medicamentul de referință, adică, limita superioară a intervalului de încredere de 90% nu trebuie să depășească limita superioară admisă pentru bioechivalență, de 125%.

Gaze medicinale

Dacă medicamentul de testat este un gaz administrat pe calea inhalatorie, nu sunt necesare studii de bioechivalență.

ANEXA III

Exceptări bazate pe Sistemul de Clasificare Biofarmaceutică (BCS)

I. Introducere

Adoptarea exceptării pe baza Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică (BCS) este menită să reducă necesarul de studii de bioechivalență *in vivo*, aceasta putând adică reprezenta un surrogat pentru studiile de bioechivalență *in vivo*. Studiile de bioechivalență *in vivo* pot fi exceptate dacă, prin date *in vitro* se poate justifica, în mod satisfăcător, existența echivalenței *in vivo*.

Cererea de exceptare de la studiile de bioechivalență pe baza Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică este limitată la substanțele cu solubilitate foarte mare, cu absorbție cunoscută la om și considerate a nu avea indice terapeutic mic (vezi secțiunea **IV.1.9**). Conceptul este aplicabil medicamentelor solide cu eliberare imediată administrate oral și cu acțiune sistemică, având aceeași formă farmaceutică. Conceptul nu este totuși aplicabil formelor farmaceutice sublinguale, bucale și cu eliberare modificată. Pentru formele farmaceutice orodispersabile, exceptarea de la studiile de bioechivalență pe baza Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică poate fi aplicată numai dacă poate fi exclusă absorbția la nivelul cavității bucale.

Exceptările de la studiile de bioechivalență pe baza Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică pun problema existenței bioechivalenței dintre medicamentele de testat și medicamentele de referință specifice. Principiile se pot utiliza pentru stabilirea bioechivalenței în cazurile cererilor pentru autorizarea medicamentelor generice, pentru extensii de linie ale medicamentelor inovatoare, pentru variații care necesită testarea bioechivalenței și între medicamente aflate în faze incipiente ale studiilor clinice și cele care urmează să fie puse pe piață.

II. Prezentare pe scurt a cerințelor pentru exceptare

Exceptarea de la studiile de bioechivalență pe baza Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică este aplicabilă pentru medicamentele cu eliberare imediată, dacă:

- s-a demonstrat că substanța activă are solubilitate mare și absorbție completă (clasa I BCS; pentru detalii, vezi secțiunea III) și dacă
- s-a demonstrat existența unor caracteristici de dizolvare *in vitro*, fie foarte rapide (> 85% în decurs de 15 minute) fie la fel de rapide (85% în decurs de 30 minute) ale medicamentului de referință și ale celui de testat, având în vedere cerințele specifice (vezi secțiunea IV.1) și
- excipienții care ar putea afecta biodisponibilitatea sunt calitativ și cantitativ aceiași. În general, este de preferat folosirea acelorași excipienți în cantități similare (vezi secțiunea IV.2).

Exceptarea de la studiul de bioechivalență pe baza Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică este de asemenea aplicabilă pentru medicamentele cu eliberare imediată dacă :

- s-a dovedit că substanța activă are solubilitate mare și absorbție limitată (clasa III BCS; pentru detalii, vezi secțiunea III) și
- s-a demonstrat dizolvarea *in vitro* foarte rapidă (> 85% în decurs de 15 minute) a medicamentului de testat și a celui de referință, având în vedere cerințele specifice (vezi secțiunea IV.1) și
- excipienții care ar putea afecta biodisponibilitatea sunt calitativ și cantitativ identici iar alți excipienți sunt identici din punct de vedere calitativ și cantitativ similari (vezi secțiunea IV.2).

În general, pentru medicamentele care conțin substanțe active din clasa III-BCS, riscurile unei decizii de exceptare necorespunzătoare trebuie evaluate mai strict decât în cazul substanțelor active din clasa I-BCS (de exemplu absorbția locală specifică, riscul interacțiunii proteinelor de transport la locul de absorbție, compoziția excipienților și riscurile terapeutice).

III. Substanțele active

În general, pentru compușii cunoscuți, se pot accepta datele riguros evaluate din literatură pentru descrierea caracteristicilor substanțelor active, importante pentru conceptul de exceptare de la studiile de bioechivalență.

Exceptarea poate fi aplicabilă când substanța activă/substanțele active din medicamentul de testat și cel de referință este identică/sunt identice. Exceptarea poate fi aplicabilă și dacă medicamentul de testat și cel de referință conțin săruri diferite, cu condiția ca ambele să aparțină clasei I BCS (solubilitate mare și absorbție completă; vezi secțiunile III.1 și III.2).

Exceptarea nu este aplicabilă în situația în care medicamentul de testat conține diferiți esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați ai unei substanțe active din compoziția medicamentului de referință, deoarece aceste diferențe pot conduce la diferențe de biodisponibilitate care nu pot fi deduse cu ajutorul experimentelor folosite în cadrul conceptului de exceptare pe baza Sistemului de Clasificare Biofarmaceutică.

Substanța activă din medicament nu trebuie să aparțină grupului cunoscut ca „substanțe cu indice terapeutic mic” (vezi secțiunea IV.1.9. referitoare la medicamentele cu indice terapeutic mic).

III.1. Solubilitatea

Trebuie determinat și apoi discutat despre profilul de solubilitate în funcție de pH al substanței active. Substanța activă este considerată cu solubilitate foarte mare dacă cea mai mare doză unică administrată ca formă farmaceutică cu eliberare imediată este complet dizolvată în 250 ml de soluție tampon în domeniul de pH 1 – 6,8 la $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$. Această demonstrație necesită investigarea în cel puțin trei soluții tampon în intervalul de pH sus-menționat (de preferință la pH 1,2; 4,5; și 6,8) și suplimentar la pKa, dacă acesta este în domeniul de pH specificat. Pentru obținerea unei clasificări de solubilitate fără echivoc (de exemplu metoda *flaconului agitat* sau alte metode justificate), pot fi necesare determinări repetate la fiecare valoare a pH-ului. pH-ul soluției trebuie verificat înainte și după adăugarea substanței active în soluția tampon.

III.2. Absorbția

În cazul cererilor de exceptare pe baza BCS, este de preferat demonstrarea absorbției complete la om. În acest scop, absorbția este considerată completă când mărimea măsurată a absorbției este $\geq 85\%$. În general, absorbția completă se corelează cu o permeabilitate mare.

Absorbția completă a medicamentului trebuie justificată pe baza investigațiilor sigure la om. Pentru susținerea acestei cerințe, pot fi utilizate date din studii de:

- biodisponibilitate absolută sau
- echilibru al masei

Când pentru susținerea absorbției complete se utilizează date din studiile de echilibru al masei, trebuie să existe certitudine absolută că metaboliții luați în considerare pentru determinarea fracției absorbite sunt formați după absorbție. Prin urmare, când se face referire la radioactivitatea totală din excreția urinară, inexistența degradării sau metabolizării substanței active nemodificate la nivelul sucului gastric sau intestinal trebuie să fie absolut certă. Faza 1 de metabolizare oxidativă și faza 2 de metabolizare prin conjugare pot apărea numai după absorbție (adică nu pot să apară în sucul gastric sau intestinal). În consecință, datele din studiile de echilibru al masei susțin absorbția completă, dacă suma dintre compusul părinte recuperat urinar și metaboliții medicamentului recuperați urinar și fecal rezultați din Faza 1 oxidativă și Faza 2 de metabolizare prin conjugare constituie $\geq 85\%$ din doza compusului părinte.

În plus, substanțele active cu solubilitate foarte mare și absorbție incompletă, și anume compușii din clasa III BCS, pot fi eligibile pentru exceptare de la studiile de bioechivalență dacă dovedesc că îndeplinesc anumite condiții prealabile cu privire la compoziție și la dizolvarea *in vitro* (vezi și secțiunea IV.2. *Excipienți*). Cele mai restrictive cerințe se vor aplica și pentru compușii propuși a fi încadrați în clasa I BCS, dar pentru care absorbția completă nu a putut fi demonstrată convingător.

Bioechivalența raportată între formele farmaceutice apoase și cele solide ale unui anumit compus administrat pe cale orală poate fi un factor de susținere deoarece arată că limitarea absorbției din cauza caracteristicilor formei farmaceutice (cu eliberare imediată) poate fi considerată neglijabilă. Pentru susținerea datelor obținute *in vivo*, se pot avea în vedere și investigații adecvate ale permeabilității *in vitro*, care includ standarde de referință.

IV. Medicamentul

IV.1. Dizolvarea *in vitro*

IV.1.1. Aspecte generale

Investigațiile referitoare la medicament trebuie să asigure proprietățile de eliberare imediată și să demonstreze similaritatea între medicamentele investigate, adică dizolvare *in vitro* similară a medicamentului de testat și a celui de referință, în condiții experimentale de pH

relevante din punct de vedere fiziologic. Totuși, aceasta nu stabilește o corelație *in vitro/in vivo*. Dizolvarea *in vitro* trebuie investigată în intervalul de pH 1 – 6,8 (cel puțin la trei valori de pH 1,2 , 4,5 și 6,8). Investigații suplimentare pot fi necesare la valori ale pH-ului la care medicamentul are solubilitatea minimă. Nu se acceptată utilizarea niciunui surfactant.

Medicamentul de testat și cel de referință trebuie să îndeplinească cerințele menționate la secțiunea IV.1.2 a textului de bază al acestui ghid. Conform acestor cerințe, se recomandă să se investigheze mai mult de o singură serie a medicamentului de testat și a celui de referință. Testele comparative de dizolvare *in vitro* trebuie să respecte standarde compendiale curente. Prin urmare, se va face o descriere amănunțită a parametrilor experimentali și a metodelor analitice, inclusiv datele de validare. Pentru realizarea evaluării statistice, se recomandă utilizarea a 12 unități dozate de medicament pentru fiecare experiment. Condiții experimentale uzuale sunt, de exemplu:

- Aparat: paletă sau coșuleț
- Volumul mediului de dizolvare: 900 ml sau mai puțin
- Temperatura mediului de dizolvare: $37^{\circ} \pm 1^{\circ}\text{C}$
- Agitarea: aparat cu paletă - de obicei, 50 rpm
aparatură cu coșuleț - de obicei, 100 rpm
- Schema de prelevare a probelor: de exemplu, 10, 15, 20, 30 și 45 minute
- Mediu tampon: pH 1,0 – 1,2 (de obicei, HCl 0,1 N sau SGF – suc gastric simulat fără enzime), pH 4,5 și pH 6,8 (sau SIF – suc intestinal simulat fără enzime); (pH-ul trebuie asigurat pe tot parcursul experimentului; FE (Farmacopeea Europeană) – soluții tampon recomandate).

- Alte condiții: fără surfactant; în cazul capsulelor gelatinoase sau al comprimatelor cu înveliș gelatinos, utilizarea enzimelor poate fi acceptată

Se cere o documentație completă a experimentelor de dizolvare *in vitro* care include protocolul studiului, informații despre seriile de fabricație ale medicamentelor de testat și de referință, detalii despre condițiile experimentului, validarea metodelor experimentale, rezultatele individuale și medii și respectiv, sumarul statistic.

IV.1.2. Evaluarea rezultatelor dizolvării in vitro

Se consideră că medicamentele se dizolvă foarte rapid când mai mult de 85% din cantitatea declarată se dizolvă în decurs de 15 minute. În situațiile în care acest procent este asigurat atât pentru medicamentul de testat, cât și pentru cel de referință, se poate accepta că s-a demonstrat similaritatea profilurilor de dizolvare, fără niciun calcul matematic.

Dacă realizarea dizolvării aproape complete (cel puțin 85% din cantitatea declarată) necesită mai mult de 15 minute, dar nu mai mult de 30 de minute, trebuie demonstrată absența diferențelor relevante (similaritatea). La demonstrarea similarității profilurilor de dizolvare pentru medicamentul de testat și cel de referință, trebuie utilizate metoda calculului factorului de similaritate f_2 (vezi *Anexa I*) sau alte teste adecvate. Totuși, discuțiile privind diferențele dintre profilurile de dizolvare din punctul de vedere al relevanței clinice/terapeutice sunt considerate inadecvate, deoarece investigațiile nu reflectă nicio corelație *in vitro/in vivo*.

IV. 2. Excipienți

Deși impactul excipienților din formele farmaceutice cu eliberare imediată asupra biodisponibilității substanțelor active cu solubilitate foarte mare și absorbție completă (clasa I BCS) este considerat puțin probabil, acesta nu poate fi complet exclus. Prin urmare, chiar și în cazul unor medicamente din clasa I BCS se recomandă utilizarea de cantități similare din aceiași excipienți în compoziția medicamentului de testat, ca și în cea a medicamentului de referință.

Dacă pentru o substanță activă din clasa III BCS se aplică o exceptare de la efectuarea studiului de bioechivalență, excipienții trebuie să fie calitativ aceiași și cantitativ similari, pentru a exclude efectele diferite asupra transportorilor membranari.

Ca regulă generală, atât pentru substanțele active din clasa I BCS cât și pentru cele din clasa III BCS, trebuie utilizați excipienți bine stabiliți în cantități uzuale, iar posibilele interacțiuni care afectează biodisponibilitatea și/sau caracteristicile de solubilitate trebuie avute în vedere și discutate. Se cere descrierea funcției excipienților cu justificarea situării în domeniul normal a cantității fiecărui excipient.

Trebuie identificați excipienții care pot afecta biodisponibilitatea, ca de exemplu sorbitolul, manitolul, laurilsulfatul de sodiu sau alți surfactanți, precum și posibilul impact al acestora asupra:

- motilității gastro-intestinale
- susceptibilității de a interacționa cu substanța activă (de exemplu complexarea)
- permeabilității medicamentului
- interacțiunii cu transportorii membranari

Excipienții care pot afecta biodisponibilitatea trebuie să fie aceiași calitativ și cantitativ în medicamentul de testat și în cel de referință.

V. Combinații fixe

Exceptarea de la bioechivalență pe baza BCS este aplicabilă combinațiilor fixe cu eliberare imediată, dacă toate substanțele active din combinația fixă aparțin claselor I sau III BCS iar excipienții îndeplinesc cerințele cuprinse în secțiunea IV.2. Altfel, este necesar un studiu de bioechivalență *in vivo*.

HOTĂRÂRE**Nr. 16/07.06.2010**

**referitoare la modificarea termenului de implementare a Ghidului privind
modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în
vederea elaborării prospectului, aprobat prin HCS nr. 6/23.03.2010**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului, constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1027/22.05.2008, întrunit la convocarea președintelui Agenției Naționale a Medicamentului în ședința ordinară din 07.06.2010, în conformitate cu art. 10 al Ordonanței Guvernului nr. 125/1998 privind înființarea, organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului, aprobată cu modificări și completări prin Legea nr. 594/2002, cu modificările și completările ulterioare, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă modificarea termenului de implementare a Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, aprobat prin HCS nr. 6/23.03.2010, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se modifică hotărârea Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 6/23.03.2010 referitoare la aprobarea Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului.

PREȘEDINTELE

**Consiliului științific
al Agenției Naționale a Medicamentului
Acad. Prof. Dr. Victor Voicu**

Modificarea termenului de implementare a Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului

Având în vedere numeroasele cereri de autorizare/reînnoire ale autorizației de punere pe piață (APP), precum și de variații ale APP, Art. 4 al Ghidului privind modalitatea de efectuare a consultării cu grupurile țintă de pacienți în vederea elaborării prospectului, aprobat prin HCS nr. 6/23.03.2010, se modifică prin adăugarea următoarelor prevederi:

1) Pentru cererile de autorizare/reînnoire ale APP prin procedură națională depuse înainte de luna noiembrie 2008, rezultatele consultărilor cu grupurile țintă de pacienți vor fi depuse în termen de 1 an de la data intrării în vigoare a APP.

2) Pentru cererile de autorizare/reînnoire ale APP prin procedură națională depuse după luna noiembrie 2008, este obligatorie depunerea rezultatelor consultărilor cu grupurile țintă de pacienți. Acestea se depun, fie odată cu cererea de autorizare/reînnoire a APP, fie în timpul procedurii de autorizare/reînnoire a APP.

3) Pentru medicamentele cu autorizație de punere pe piață pentru care s-au depus cereri de variație de siguranță, rezultatele consultărilor cu grupurile țintă de pacienți vor fi depuse în termen de 1 an de la data aprobării lor, moment în care se va depune o variație de tip II care va include rezultatele consultărilor cu grupurile țintă de pacienți.

4) Pentru toate celelalte medicamente cu autorizație de punere pe piață, indiferent de momentul autorizării/reînnoirii lor, în termen de 1 an începând cu data de 1 iunie 2010, se va depune o variație de tip II care va include rezultatele consultărilor cu grupurile țintă de pacienți.

5) Deținătorii de autorizații de punere pe piață, cât și companiile care efectuează în numele acestora consultarea cu grupurile țintă de pacienți, vor fi acreditate și inspectate periodic de către Agenția Națională a Medicamentului (ANM) pe baza unei documentații aprobate de președintele ANM.

HOTĂRÂREA**Nr. 17/03.09.2010****referitoare la alegerea Președintelui 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, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Președintele Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale este Domnul Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă hotărârea Consiliului științific al ANM nr. 17/23.05.2008 referitoare la alegerea Președintelui, Vicepreședintelui și a Secretariatului Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului.

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

HOTĂRÂREA
Nr. 18/03.09.2010

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, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă Regulamentul de organizare și funcționare a Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă hotărârea Consiliului științific al ANM nr. 18/07.11.2008 referitoare la aprobarea Regulamentului de organizare și funcționare a consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului.

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

**REGULAMENT DE ORGANIZARE ȘI FUNCȚIONARE
A CONSILIULUI ȘTIINȚIFIC AL AGENȚIEI NAȚIONALE A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE**

**CAPITOLUL 1
Dispoziții generale**

Art. 1. - Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Naționale (ANMDM) face parte din structura organizatorică a ANMDM, conform prevederilor Hotărârii Guvernului nr. 734 din 21 iulie 2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor medicale, publicată în Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 531/29.07.2010.

Art. 2. - Consiliul științific stabilește politica științifică a ANMDM, în concordanță cu art. 12 alin. (4) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor medicale .

**CAPITOLUL 2.
Organizare și funcționare**

Art. 3. – Constituirea, componența nominală, întrunirile și modul de deliberare al consiliului științific, stabilirea ordinii de zi, modul de aprobare al hotărârilor consiliului științific, primirea indemnizațiilor de ședință de către membrii consiliului și decontarea cheltuielilor acestora sunt în conformitate cu prevederile HG nr. 734/2010.

Art. 4. - (1) Membrii consiliului științific trebuie să corespundă din punct de vedere al conflictului de interese și să completeze la începutul mandatului o declarație de interese, în conformitate cu prevederile art. 14 alin. (2), (3) și (4) ale HG nr. 734/2010.

(2) În situația în care un membru al consiliului științific nu anunță modificările apărute în declarația de interese și acestea există, consiliul științific propune ministrului sănătății înlocuirea din consiliu a membrului respectiv.

(3) Declarațiile de interese ale membrilor consiliului științific sunt postate pe website-ul ANMDM.

Art. 5. - (1) Consiliul științific al ANMDM are un președinte ales dintre membrii săi prin vot deschis, cu majoritate simplă.

(2) Secretariatul consiliului științific este asigurat de Departamentul politici și strategii.

(3) Consiliul științific are dreptul, în anumite situații, să recurgă la specialiști (din anumite domenii), atât din cadrul ANMDM, cât și din mediul academic.

Art. 6. - Pe ordinea de zi a ședințelor consiliului științific pot fi incluse și aspecte specifice activității ANMDM care necesită analiza și soluționarea de către consiliul științific.

Art. 7. – (1) Membrii consiliului științific care din motive întemeiate nu pot participa la ședințele consiliului, își pot exprima opiniile și vota aprobarea proiectelor de hotărâri ale consiliului științific prin corespondență, prin completarea și semnarea <Formularului de exprimare a votului > atașat în anexă și transmiterea lui prin fax la ANMDM, înainte cu 2 zile de data stabilită a ședinței consiliului, precum și prin poștă.

(2) Se poate vota prin vot secret pentru aprobarea unei anumite hotărâri/decizii, numai dacă membrii consiliului științific decid acest lucru.

Art. 8.- (1) În circumstanțe care impun luarea unei decizii urgente, când nu este posibilă convocarea unei ședințe plenare, se poate utiliza procedura scrisă.

(2) În acest caz, proiectele de hotărâri se transmit prin e-mail membrilor consiliului științific, care confirmă primirea acestora.

(3) Membrii consiliului științific își pot exprima opiniile și vota aprobarea proiectelor de hotărâri ale consiliului științific prin procedura descrisă la art. 7 alin. (1), dar într-un termen prevăzut de președintele consiliului științific.

(4) Termenul prevăzut la alin. (3) nu va fi mai scurt de 3 zile lucrătoare și nici mai lung de 7 zile lucrătoare.

(5) Secretariatul prezintă un raport complet privind rezultatul procedurii scrise în prima ședință plenară a consiliului științific.

(6) În cazul unor obiecții serioase, președintele consiliului științific poate decide suspendarea procedurii scrise și adoptarea acesteia cu ocazia primei ședințe plenare.

(7) Dacă în termenul prevăzut la alin. (4) nu se ridică nicio obiecție serioasă, proiectul de hotărâre este aprobat și este transmis spre aprobare ministrului sănătății dacă are caracter normativ.

Art. 9. – Hotărârile consiliului științific care nu au caracter normativ, aprobate în cadrul unei ședințe plenare sau în condițiile prevăzute la art. 7 și art. 8, intră în vigoare de la data postării lor pe website-ul ANMDM (la rubrica *Legislație Hotărâri ale consiliului științific*).

Art. 10. – (1) Președintele consiliului științific conduce ședințele consiliului științific; în lipsa președintelui consiliului științific, ședințele sunt conduse de președintele ANMDM sau de unul din membrii consiliului științific desemnat de aceștia.

(2) Președintele consiliului științific semnează în numele consiliului științific procesele-verbale ale ședințelor și hotărârile consiliului științific; în lipsa acestuia sunt semnate de președintele ANMDM sau de unul din membrii consiliului științific desemnat conform alin. (1).

(3) Președintele și secretariatul consiliului științific se ocupă de pregătirea ședințelor consiliului științific, a ordinii de zi și a materialelor ce urmează a fi dezbătute.

Art. 11. – (1) Secretariatul consiliului științific primește propuneri pentru ordinea de zi a ședințelor consiliului științific, cu cel puțin o lună înainte de desfășurarea ședințelor ordinare.

(2) Secretariatul consiliului științific face publică data ședinței consiliului științific prin postarea acestei informații pe website-ul ANMDM, cu minimum 21 de zile înainte de data ședinței.

(3) În anumite circumstanțe care impun convocarea unei ședințe extraordinare a consiliului științific (în conformitate cu prevederile HG nr. 734/2010), termenul prevăzut la alin. (2) va fi diferit, după caz.

(4) Secretariatul consiliului științific transmite membrilor consiliului științific, în format electronic și/sau pe suport de hârtie, ordinea de zi, proiectele de hotărâri și alte documente ce urmează a fi dezbătute în ședința plenară, cu cel puțin 10 zile înainte de data ședinței.

(5) Membrii consiliului științific transmit, cu 3 zile înainte de data ședinței, observațiile/comentariile/întrebările referitoare la proiectele de hotărâri, pentru ca autorii respectivelor proiecte să pregătească din timp răspunsurile.

(6) Persoana desemnată din cadrul secretariatului consiliului științific întocmește și semnează, alături de președintele consiliului științific, procesele-verbale ale ședințelor consiliului științific.

(7) Secretariatul consiliului științific transmite membrilor consiliului științific, în format electronic și/sau pe suport de hârtie, procesele-verbale ale ședințelor consiliului științific; forma finală a unui proces-verbal se aprobă în următoarea ședință a consiliului.

Art. 12. - Secretariatul consiliului științific se ocupă de evidența documentelor consiliului științific: propuneri, hotărâri, procese-verbale, liste de semnături, formulare de exprimare a votului, declarații de interese, care se păstrează la Secretariatul ANMDM.

Art. 13. - Secretariatul consiliului științific întocmește o listă nominală cu semnăturile membrilor consiliului științific prezenți la fiecare ședință, care servește ca bază la plata indemnizațiilor de ședințe și a decontării cheltuielilor de transport, cazare și diurnă.

CAPITOLUL 3

Dispoziții finale

Art. 14. - La data intrării în vigoare a prezentului Regulament de organizare și funcționare a consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, se abrogă Regulamentul de organizare și funcționare a consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului, aprobat prin Hotărârea consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 18/07.11.2008.

ANEXĂ
la Regulament CS

FORMULAR

**de exprimare a votului/opțiunilor membrilor Consiliului științific al ANMDM
privind aprobarea Hotărârilor Consiliului științific**

Numele și prenumele:

Titlul Hotărârii Consiliului științific:

.....

.....

.....

.....

Vot: Pozitiv ☐

Negativ ☐

Abținere ☐

Condiționarea votului:

.....

.....

.....

Obiecții/recomandări:

.....

.....

.....

.....

Semnătura: **Data**

HOTĂRÂREA**Nr. 19/03.09.2010**

referitoare la aprobarea ca toate Hotărârile consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului, anterioare emiterii HG nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, să rămână în vigoare până la noi reglementări

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se aprobă ca toate Hotărârile consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului, anterioare emiterii HG nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, să rămână în vigoare până la noi reglementări, cu mențiunea că denumirea “Agenția Națională a Medicamentului (ANM)” se va citi “Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM)”.

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

HOTĂRÂREA

Nr. 20/03.09.2010

referitoare la aprobarea Ghidului pentru evaluarea publicității la medicamentele 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, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în sesiunea ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se aprobă Ghidul pentru evaluarea publicității la medicamentele de uz uman, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE

Consiliului științific

al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

GHID PENTRU EVALUAREA PUBLICITĂȚII LA MEDICAMENTELE DE UZ UMAN

I. INTRODUCERE

1. Misiunea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (în continuare, ANMDM) este aceea de a contribui la protejarea și promovarea sănătății publice. ANMDM este autoritatea competentă în ceea ce privește aprobarea materialelor publicitare și a oricărei alte forme de publicitate pentru medicamentele de uz uman, în conformitate cu prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, titlul XVII – Medicamentul.

2. În toate activitățile legate de publicitatea medicamentelor trebuie definite și respectate standarde și norme care să ordoneze și să reglementeze această activitate. Întreaga activitate de publicitate și promovare a medicamentelor trebuie să se facă în mod responsabil, etic și la cel mai înalt standard pentru a asigura utilizarea în siguranță a medicamentelor, atât în automedicație cât și în cazul medicamentelor administrate sub îndrumare și supraveghere medicală.

3. Publicitatea, inclusiv pentru medicamente, este acceptată cu condiția să fie în conformitate cu legislația în vigoare. Prezentul ghid urmărește să faciliteze aplicarea normelor în vigoare prin clarificarea anumitor aspecte de detaliu, astfel încât publicitatea pentru orice medicament, indiferent sub ce formă se realizează aceasta (pentru a fi de interes pentru consumatori) să fie la un standard ridicat și să respecte prevederile legale. Publicitatea la medicamente nu trebuie să includă nimic care ar putea fi ofensator sau înșelător pentru consumator.

II. DEFINIȚII

Autoritate competentă – Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), înființată prin Hotărârea de Guvern nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale,

Agent/agenție de publicitate – orice persoană (fizică sau juridică) desemnată de către o companie farmaceutică să presteze servicii de publicitate de orice fel în folosul acesteia, în baza unui contract;

Companie farmaceutică – orice persoană juridică care întreprinde și desfășoară orice fel de activități în industria farmaceutică, indiferent dacă aceasta este o societate-mamă (de exemplu birou principal, de control sau de societate), filială a companiei, reprezentanță sau orice altă formă de întreprindere sau organizare;

Concentrația medicamentului – conținutul în substanțe active, exprimat în cantitate pe unitatea dozată, pe unitatea de volum sau de greutate, în funcție de forma farmaceutică;

Denumirea comună – denumirea comună internațională recomandată de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) sau, dacă o astfel de denumire nu există, denumirea comună uzuală;

Denumirea medicamentului – denumirea atribuită unui medicament, ce poate să fie o denumire inventată care să nu conducă la confuzii cu denumirea comună ori o denumire comună sau științifică, însoțită de marca sau numele deținătorului autorizației de punere pe piață;

Material publicitar (promoțional) - orice mijloc utilizat în scopuri publicitare (promoționale), așa cum sunt definite de conceptul de „promovare”;

Material educațional – material adresat publicului larg și/sau specialiștilor în domeniul sănătății care are ca obiectiv informarea publicului țintă asupra unei patologii sau a unui medicament, utilizat în scopuri științifice/educaționale și care nu încurajează prescrierea, livrarea, vânzarea, administrarea, recomandarea sau consumul medicamentului;

Medicament - a) orice substanță sau combinație de substanțe prezentate ca având proprietăți pentru tratarea sau prevenirea bolilor la om; sau

b) orice substanță sau combinație de substanțe care poate fi folosită sau administrată la om, fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcțiilor fiziologice prin exercitarea unei acțiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical;

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală – orice medicament pentru a cărui eliberare consumatorul trebuie să prezinte o prescripție medicală;

Medicament generic – medicament care are aceeași compoziție calitativă și cantitativă în ceea ce privește substanțele active și aceeași formă farmaceutică ca medicamentul de referință și a cărui bioechivalență cu medicamentul de referință a fost demonstrată prin studii de biodisponibilitate corespunzătoare. Diferitele săruri, ester, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecși sau derivați ai unei substanțe active sunt considerați aceeași substanță activă, dacă nu prezintă proprietăți semnificativ diferite în ceea ce privește siguranța și/sau eficacitatea. Solicitantul nu trebuie să furnizeze studii de biodisponibilitate, dacă el poate demonstra că medicamentul generic îndeplinește criteriile relevante așa cum sunt ele definite în ghidurile detaliate corespunzătoare.

Medicament homeopat – orice medicament obținut din substanțe numite sușe homeopate în acord cu un procedeu de fabricație homeopat descris de Farmacopeea Europeană sau, în absența acesteia, de farmacopeile utilizate în prezent în România și în statele membre ale Uniunii Europene; un medicament homeopat poate conține mai multe principii active;

Medicament de referință – un medicament autorizat conform art. 700 și 702 din Legea nr. 95/2006 sau un medicament autorizat în unul din statele membre ale Uniunii Europene sau în Uniunea Europeană prin procedură centralizată;

Medicament OTC – orice medicament care se poate elibera fără prescripție medicală;

Mostră - medicament furnizat gratuit profesioniștilor din domeniul sănătății astfel încât aceștia să se poată familiariza cu produsul și să dobândească experiență cu el;

Personal administrativ – personalul de decizie din instituțiile publice și private de sănătate precum și membrii sau președinții comisiilor terapeutice medicamentoase;

Prescripție medicală – orice prescripție de medicamente emisă de o persoană calificată în acest sens;

Profesioniști din domeniul sănătății - medici, dentiști, farmaciști și asistenți medicali;

Promovare - desemnează orice activitate organizată care încurajează prescrierea, livrarea, vânzarea, administrarea, recomandarea sau consumul de medicamente;

Publicitate pentru medicamente (reclamă) - orice mod de informare prin contact direct (sistemul door-to-door), precum și orice formă de promovare destinată să stimuleze prescrierea, distribuirea, vânzarea sau consumul de medicamente; publicitatea pentru medicamente va include în special:

a) publicitatea pentru medicamente destinată publicului larg;

b) publicitatea pentru medicamente destinată persoanelor calificate să prescrie sau să distribuie medicamente;

c) vizite ale reprezentanților medicali la persoane calificate să prescrie medicamente;

d) furnizarea de mostre;

e) stimularea prescrierii sau distribuirii medicamentelor prin oferirea, promiterea sau acordarea unor avantaje în bani sau în natură, cu excepția cazurilor în care acestea au o valoare simbolică;

f) sponsorizarea întâlnirilor promoționale la care participă persoane calificate să prescrie sau să distribuie medicamente;

g) sponsorizarea congreselor științifice la care participă persoane calificate să prescrie sau să distribuie medicamente și, în special, plata cheltuielilor de transport și cazare ocazionate de acestea;

Reminder – reclamă prescurtată adresată publicului țintă, care prin excepție de la dreptul comun în materie, poate să includă numai denumirea medicamentului sau denumirea comună internațională, dacă aceasta există, ori marca medicamentului. Reminder-ul poate fi utilizat doar în cadrul unei campanii în care este prezentat materialul publicitar integral în conformitate cu legislația în vigoare;

Informațiile esențiale din RCP: informațiile minimale din rezumatul caracteristicilor produsului necesare pentru o utilizare corectă a medicamentului. Acestea vor include în general informațiile din secțiunile 1-4 și 6-7 ale rezumatului caracteristicilor produsului. Abrevierea sau eliminarea informațiilor care pot fi considerate neesențiale din aceste secțiuni poate fi acceptabilă;

Publicitate comparativă – orice formă de publicitate care identifică explicit sau implicit un concurent sau caracteristicile, avantajele, beneficiile, efectele acestuia;

Publicitate înșelătoare – orice formă de publicitate care, în orice fel, inclusiv prin modul de prezentare, induce sau poate induce în eroare orice persoană;

Publicitate subliminală – publicitate care utilizează mesaje publicitare de care receptorul nu este conștient, de exemplu exprimate cu o intensitate sonoră foarte mică sau care sunt afișate pe un ecran pentru o perioadă foarte scurtă de timp, mai mică decât o secundă;

Reacție adversă – un răspuns nociv și nedorit, care apare la utilizarea unui medicament în doze, întrebuințat în mod normal la om pentru profilaxia, diagnosticarea sau tratamentul bolii sau pentru restabilirea, corectarea ori modificarea unor funcții fiziologice;

Reacție adversă gravă – o reacție adversă care cauzează moartea, pune în pericol viața, necesită spitalizarea sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap sau o incapacitate durabilă sau importantă ori provoacă anomalii/malformații congenitale;

Reacție adversă neașteptată – o reacție adversă a cărei natură, severitate sau evoluție nu corespunde informațiilor din rezumatul caracteristicilor produsului;

Reprezentant al deținătorului autorizației de punere pe piață – persoană, cunoscută în mod obișnuit sub denumirea de „reprezentant local”, desemnată de către deținătorul autorizației de punere pe piață să îl reprezinte în România;

Reprezentant medical - o persoană care face vizite unor profesioniști din domeniul sănătății și/sau personalului administrativ corespunzător în legătură cu promovarea produselor medicamentoase, așa cum sunt nominalizați, dar în mod nelimitativ, directorii de vânzări, directorii de produs, directorii de marketing etc.;

Riscuri legate de utilizarea medicamentului:

- orice risc pentru sănătatea pacientului sau pentru sănătatea publică, legat de calitatea, siguranța sau eficacitatea medicamentului;

- orice risc de efecte indozirabile asupra mediului;

Servicii de sănătate - totalitatea serviciilor de natură medicală sau farmaceutică realizate de profesioniștii din domeniul sanitar în vederea tratării sau prevenirii apariției bolilor la om.

III. DOMENIUL DE APLICARE AL GHIDULUI

1. Ghidul ANMDM privind evaluarea publicității medicamentelor reglementează activitatea de publicitate a medicamentelor (indiferent dacă este vorba de medicamente originale sau generice, medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală către profesioniștii din domeniul sanitar sau medicamente OTC). Prezentul ghid se aplică nu doar companiilor farmaceutice în sine, subsidiarelor sau reprezentanțelor acestora, ci și oricăror alți parteneri (agenți, agenții, reprezentanți ai deținătorului autorizației de punere pe piață) contractați în vederea desfășurării oricărui tip de publicitate a medicamentelor.

2. Companiile farmaceutice și reprezentanții acestora sunt responsabile în ceea ce privește respectarea obligațiilor reglementate de prezentul ghid chiar și în cazul concesiunii către terțe părți (de ex. contractori de forță de vânzări, consultanți, companii de cercetare de

piață, agenții de publicitate) a unor activități de publicitate sau implementare sau angajarea acestora, în numele lor, în acțiuni de publicitate reglementate de prezentul ghid. Companiile farmaceutice trebuie să se asigure că oricare dintre părțile terțe către care au concesionat activitățile de publicitate a medicamentelor respectă prevederile prezentului ghid.

3. Ghidul include toate metodele de promovare, așa cum acestea sunt descrise la capitolul II – DEFINIȚII.

4. Ghidul nu intenționează să limiteze sau să îngreuească furnizarea de informații medicale sau științifice către profesioniștii din domeniul sanitar sau publicul larg.

5. Ghidul ANMDM în publicitatea medicamentelor nu acoperă următoarele domenii:

- a) rezumatele caracteristicilor produsului, așa cum sunt prevăzute de legislația relevantă, etichetarea și prospectele medicamentelor, în măsura în care nu sunt de natură promoțională;
- b) corespondența, posibil însoțită de materiale de natură nepublicitară, oferită ca răspuns la întrebări individuale din partea profesioniștilor din domeniul sanitar dar numai dacă acestea se referă exclusiv la subiectul scrisorii sau al întrebării și nu sunt de natură promoțională;
- c) informații generale, non-promoționale despre companii (cum ar fi informațiile adresate investitorilor sau salariaților actuali/potențiali), incluzând date financiare, descrieri ale programelor de cercetare și dezvoltare și discuții asupra reglementărilor care afectează compania și produsele ei.

IV. APLICABILITATEA GHIDULUI

1. Prezentul ghid reglementează activitatea de publicitate (reclama) și de promovare a medicamentelor de uz uman.

Prin „**activitate de publicitate**” sau „**promovare**” se înțelege orice activitate desfășurată, organizată sau sponsorizată de către o companie farmaceutică (sau cu autorizarea acesteia de către o agenție de publicitate) care are drept rezultat încurajarea prescripției, eliberării, vânzării, administrării sau consumului unui medicament.

2. Ghidul ANMDM referitor la evaluarea publicității medicamentelor de uz uman se referă la activitatea de promovare și de publicitate îndreptate nu numai către medici, ci și spre toți ceilalți profesioniști din domeniul sanitar care, în cadrul activităților profesionale pe care le desfășoară pot prescrie, furniza, administra un medicament sau pot încuraja cumpărarea, distribuirea sau consumul acestora

3. Ghidul ANMDM în publicitatea medicamentelor se referă la toate metodele de promovare: vizitele reprezentanților medicali însoțite de înmânarea de materiale publicitare, publicitatea din jurnale sau reviste, publicații științifice, publicitatea directă pe mail, și alte modalități de comunicări electronică (site-uri, pagini web, blog-uri, forumuri), utilizarea de sisteme audio-vizuale (cum ar fi filmele, înregistrările video), serviciile de stocare a datelor.

4. Ghidul de evaluare a publicității la medicamente este realizat în litera și spiritul prevederilor următoarelor documente:

- **Legea nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății (*Monitorul Oficial al României, Partea I, nr. 372 din 28/04/2006*);**
- **Codul Practicilor de Promovare al Federației Europene a Industriilor și Asociațiilor Farmaceutice (*Code of Promotion Practices of the European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*) (EFPIA);**
- **Directiva Europeană 2001/83/EC privind produsele medicamentoase de uz uman, amendată prin Directiva Europeană 2004/27/EC;**
- **Directiva Europeană 92/28/EC din 31 martie 1992 privind publicitatea medicamentelor de uz uman;**
- **Legea audiovizualului nr. 187 /2006,**
- **Legea nr. 148/2000 privind publicitatea**
- **Legea nr. 158/2008 privind publicitatea înșelătoare și publicitatea comparativă**

V. PREVEDERILE GHIDULUI DE EVALUARE A PUBLICITĂȚII MEDICAMENTELOR

Capitolul I: Considerente generale

Se consideră drept publicitate pentru medicamente (reclamă) orice formă de activitate organizată care are drept scop informarea prin metode directe sau indirecte, precum și orice formă de promovare destinată să încurajeze prescrierea, livrarea, distribuirea, vânzarea, administrarea, recomandarea sau consumul unui sau mai multor medicamente de uz uman.

Aceasta poate fi adresată profesioniștilor din domeniul sănătății sau publicului larg.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale interzice orice formă de publicitate pentru medicamentul/medicamentele care nu au autorizație de punere pe piață valabilă în România.

Toate informațiile conținute în materialul publicitar pentru un medicament trebuie să corespundă cu informațiile enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului.

Publicitatea pentru un medicament:

- a) trebuie să fie exactă, echilibrată, echitabilă, obiectivă și suficient de completă pentru a da posibilitatea celor cărora le este adresată să își formeze propria opinie cu privire la valoarea terapeutică a medicamentului în cauză;
- b) trebuie să se bazeze pe evaluarea actualizată a tuturor dovezilor relevante și să reflecte clar aceste dovezi;
- c) trebuie să încurajeze utilizarea rațională a medicamentului, prin prezentarea obiectivă a acestuia și fără a-i exagera proprietățile, calitățile terapeutice;
- d) nu trebuie să încurajeze automedicația sau utilizarea nerațională a medicamentului;
- e) nu trebuie să fie înșelătoare, subliminală sau să inducă în eroare prin distorsionare, exagerare, accentuare nejustificată, omisiune sau în orice alt mod;
- f) nu trebuie să sugereze că un medicament sau un ingredient activ are vreun merit, calitate sau proprietate specială, dacă acest lucru nu poate fi documentat științific;
- g) nu trebuie să prejudicieze respectul pentru demnitatea umană și morala publică;
- h) nu trebuie să includă discriminări bazate pe rasă, sex, limbă, origine, origine socială, identitate etnică sau naționalitate;
- i) nu trebuie să aducă prejudicii imaginii, onoarei, demnității și vieții particulare a persoanelor.

Ca **REGULĂ GENERALĂ**, se **INTERZICE** publicitatea către publicul larg, pentru următoarele categorii de medicamente:

- a) medicamente care nu au autorizație de punere pe piață valabilă în România;
- b) medicamente care se eliberează numai cu prescripție medicală.

În mod excepțional, companiile producătoare sau firmele reprezentante ale acestora pe teritoriul României pot disemina către persoanele din cadrul Autorităților din domeniul de asistență medicală sau din Consiliul de Administrație al Instituțiilor de Asistență Medicală, cum ar fi de exemplu, persoane cu atribuții de stabilire a bugetelor instituționale, informații bine specificate, cum ar fi, de exemplu cele referitoare la noi medicamente sau noi modalități de administrare a medicamentelor deja autorizate de punere pe piață, a căror utilizare poate avea un impact semnificativ asupra costurilor asociate, în scopul planificării pe termen mediu și lung a cheltuielilor estimate ale activității de asistență medicală. Distribuirea acestor materiale trebuie să se facă direcționat specific către personalul cu putere de decizie bugetară. De asemenea, companiile producătoare sau firmele reprezentante ale acestora pe teritoriul României pot să distribuie informații relevante în cazul în care acestea fac obiectul unor solicitări specifice emise de către Autorități din domeniul de Asistență Medicală.

Părți responsabile: Responsabilitatea principală pentru conținutul și modul de distribuire a tuturor materialelor publicitare/promoționale pentru un anumit medicament aparține

Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață (DAPP), care poartă, de asemenea și responsabilitatea pentru instruirea și conduita reprezentanților medicali. În cadrul unei companii, aprobarea finală a tuturor materialelor publicitare/promoțională este delegată unei persoane calificate care posedă drept de semnătură. De asemenea, ANMDM poate solicita DAPP sau reprezentanților acestora să comunice numele persoanelor delegate pentru aprobarea finală a materialelor publicitare/promoționale precum și numele locțiitorilor acestora. Deși responsabilitatea principală pentru complianța cu reglementările în vigoare a tuturor materialelor publicitare pentru un medicament aparține DAPP, pot fi responsabile și alte părți terțe implicate în etapele proceselor de producere și distribuire a materialelor promoționale incriminate. Această prevedere face posibilă luarea de măsuri de sancționare și a părților terțe implicate în procesul de producere și distribuire a materialelor publicitare incriminate.

Păstrarea materialelor: DAPP are obligația să depună la ANMDM spre avizare toate materialele publicitare destinate publicului larg/pacienților și să le pună pe piață numai după obținerea vizei de publicitate. Sub incidența acestei prevederi intră materialele publicitare la medicamentele care se eliberează fără prescripție medicală, precum și materialele educaționale destinate publicului larg/pacienți. În cazul în care viza ANMDM s-a obținut pentru o variantă modificată față de cea depusă inițial, DAPP va depune un exemplar de material în forma finală în format tipărit (variante care a ieșit efectiv pe piață) și un exemplar în format electronic needitabil pentru verificarea conformității.

În cazul materialelor destinate profesioniștilor din domeniul sănătății, DAPP sau reprezentanții acestora în România au obligația de a notifica ANMDM asupra acestor materiale. Notificarea va fi însoțită de un format finit tipărit, precum și de un exemplar electronic (în format needitabil). De asemenea ANMDM poate solicita exemplare/copii ale materialelor publicitare la medicamente oricăror terțe părți implicate în procesul de producere/distribuire a materialelor publicitare. ANMDM evaluează după depunere materialele informative destinate profesioniștilor din domeniul sanitar, poate solicita retragerea materialelor dacă acestea au fost deja diseminate și nu respectă legislația în vigoare, poate solicita modificarea materialelor și poate emite adrese de avizare a acestor materiale.

Pentru verificarea conformității ANMDM consideră că durata minimă de păstrare a materialelor publicitare este de 3 ani, atât pentru materialele tipărite cât și pentru cele în format electronic. Aceste perioade de timp debutează în momentul începerii utilizării materialului publicitar.

Principalele forme de publicitate utilizate în industria farmaceutică sunt reprezentate de:

1. Materiale tipărite (tipărituri):
 - a) materiale cu caracter științific dedicate profesioniștilor din domeniul sănătății;
 - b) materiale publicitare tipărite dedicate publicului larg: materiale educaționale dedicate pacienților și organizațiilor/asociațiilor pentru pacienți;
 - c) afișe (postere), invitații;
 - d) materiale cu caracter de reamintire (reminder);
2. Publicitatea din domeniul audio-vizual (radio, televiziune)
3. Panouri publicitare sau orice altă formă de publicitate out-door;
4. Publicitatea pe internet (pagini web, mail, forum-uri, blog-uri sau orice altă formă de suport electronic);
5. Oferirea de mostre;
6. Obiecte promoționale (relevante pentru practica medicală).

CAPITOLUL II:
STANDARDE DE CALITATE - PUBLICITATEA ÎNȘELĂTOARE ȘI PUBLICITATEA
COMPARATIVĂ, ÎNCURAJAREA UTILIZĂRII RAȚIONALE, CONFORMITATEA
CU CONȚINUTUL RCP-ULUI

II. a. Publicitatea înșelătoare:

Conform prevederilor prezentului ghid, publicitatea înșelătoare presupune orice formă de publicitate care, în orice fel, inclusiv prin modul de prezentare, induce sau poate induce în eroare orice persoană. Orice formă de publicitate nu trebuie să sugereze că un medicament sau un ingredient activ are vreun merit, calitate sau proprietate specială, dacă acest lucru nu poate fi documentat științific. Aceasta este o prevedere cu spectru larg de acoperire.

Pentru determinarea caracterului înșelător al publicității se vor lua în considerare toate caracteristicile acesteia și, în mod deosebit, elementele componente referitoare la:

- a) caracteristicile medicamentului (indiferent care sunt acestea), măsura în care acestea corespund scopului destinat și rezultatele care se așteaptă în urma utilizării acestuia;
- b) omiterea unor informații esențiale cu privire la identificarea și caracterizarea respectivului medicament cu scopul de a induce în eroare persoanele cărora le este adresat.
- c) de asemenea, un material publicitar/promoțional care conține informații prezentate cu acuratețe poate fi considerat că induce în eroare prin impresia generală creată. În această categorie poate să fie inclus un material publicitar care prezintă imagini referitoare la șofat în cazul în care medicamentul prezentat poate să afecteze capacitatea de a conduce autovehicule.

II. b. Publicitatea comparativă:

Prin publicitate comparativă se înțelege orice formă de publicitate care identifică explicit sau implicit un concurent sau caracteristicile, avantajele, beneficiile, efectele acestuia. Orice comparație între medicamente diferite trebuie să se bazeze pe aspecte relevante și comparabile.

Publicitatea comparativă pentru publicul larg este interzisă.

Publicitatea comparativă care se adresează profesioniștilor din domeniul sănătății este interzisă dacă:

- a) comparația este înșelătoare, potrivit referirilor mai sus menționate;
- b) se utilizează numele de marcă al unui competitor. Este permisă numai menționarea denumirilor comune internaționale.
- c) se compară medicamente având indicații terapeutice diferite sau forme farmaceutice diferite;
- d) nu se compară, în mod obiectiv, una sau mai multe caracteristici esențiale, relevante, verificabile și reprezentative - între care poate fi inclus și prețul - ale unor medicamente;
- e) se creează confuzie pe piață între cel care își face publicitate și un concurent sau între diferitele mărci de comerț, denumirile comune internaționale sau alte însemne distinctive ale celui care își face publicitate și cele aparținând unui concurent;
- f) se discreditează sau se denigrează marca de comerț, denumirea comună internațională, alte semne distinctive, activități sau orice alte caracteristici ale unui concurent;
- g) se profită în mod incorect de renumele unei mărci de comerț, de denumirea comună internațională, de semnele distinctive ale unui concurent sau orice alte caracteristici ale unui concurent fără a avea dovezi în sprijinul celor afirmate.

II. c. Încurajarea utilizării raționale

Orice material publicitar trebuie să încurajeze utilizarea corectă și adecvată a medicamentului. De aceea este obligatorie prezența în cadrul oricărui material publicitar a informațiilor referitoare la:

- doza recomandată/schema de administrare/instrucțiuni specifice de administrare dacă acestea există;
- indicațiile exacte ale medicamentului conform RCP;
- atenționări speciale și precauții speciale conform RCP;

- contraindicațiile conform RCP.

Orice informație conținută într-un material publicitar trebuie să fie susținută de referințe științifice clare, fără exagerări sau extrapolări nefundamentate științific.

De exemplu, un material publicitar la un medicament care ameliorează simptomatologia unei boli nu poate să sugereze că medicamentul respectiv vindecă boala.

De asemenea, un material publicitar în care date sau rezultate ale studiilor clinice nu sunt prezentate cu acuratețe sau în context va fi considerat că exagerează proprietățile medicamentului respectiv.

II. d. Conformitatea cu conținutul RCP-ului

Orice material publicitar nu trebuie să promoveze utilizarea medicamentului în afara indicațiilor terapeutice enumerate în RCP-ul aprobat pentru acel medicament. De asemenea, un material publicitar la un medicament nu trebuie să promoveze utilizarea unui medicament de către anumite categorii de pacienți pentru care nu există indicație în RCP.

De exemplu, prezența imaginii unui sugar în cadrul unui material publicitar pentru un medicament care nu este recomandat la sugari reprezintă încălcarea acestei prevederi.

II. e. Sponsorizarea

Sponsorizarea de orice fel către publicul larg nu poate fi legată de numele unui produs medicamentos care se poate elibera fără prescripție medicală. De asemenea acțiunile de sponsorizare nu trebuie să conțină mesaje promoționale directe sau indirecte pentru medicamentele eliberate fără prescripție medicală. Programele de întraajutorare sau de caritate nu se pot face în numele unui medicament.

II. f. Mostre pentru scopuri publicitare

II. g. Publicitatea pe internet

Deoarece publicitatea prin intermediul internetului poate fi accesată de către publicul larg, furnizorii de site-uri trebuie să se asigure că materialele publicate pe site nu conțin informații care contravin reglementărilor legale naționale și internaționale în vigoare. Ca și în cazul celorlalte forme de publicații este interzisă promovarea pe această cale a medicamentelor care se eliberează pe bază de prescripție medicală.

În cazul în care în anumite website-uri sunt incluse link-uri dedicate utilizatorilor din alte țări, utilizatorii din România trebuie să fie specifici informații despre acest lucru. Reprezintă reguli de bună practică următoarele aspecte:

- utilizatorii din România trebuie să poată accesa direct pentru fiecare pagină web informațiile privind medicamentul (RCP, prospect)
- trebuie inclusă pe fiecare pagină specificația categoriei de utilizatori ai paginii respective

II. h. Campaniile de conștientizare/prevenire a unor boli

Sunt încurajate campaniile ce fac parte din categoria educației medicale (campanii destinate educării populației, conștientizării sau prevenirii unei boli).

DAPP trebuie să se asigure că mesajele din respectiva campanie nu conțin materiale publicitare pentru un medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală și că nu încurajează folosirea abuzivă sau excesivă a medicamentelor. Este interzisă promovarea unor mesaje care restrâng gama terapeutică a bolii respective și trebuie de asemenea să se asigure că pentru pacienți sau publicul larg este foarte clar că decizia terapeutică aparține medicului.

II. i. Promovarea serviciilor

Clinicile, cabinetele medicale, farmaciile sau alte organizații care pot furniza servicii medicale trebuie să se limiteze strict la acestea și nu pot include în această activitate publicitatea pentru medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală. Abordarea terapeutică adecvată a unei afecțiuni este rezultatul colaborării între medic și pacient.

Un exemplu în acest sens este cazul clinicilor de cosmetică și înfrumusețare care pot să promoveze „tratament împotriva ridurilor” care este o indicație nespecifică, neutră dar nu trebuie să facă referire la un produs anume – botox sau toxina botulinică.

CAPITOLUL III: PUBLICITATEA DESTINATĂ PROFESIONIȘTILOR ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII

1. Considerente generale

Nici un medicament nu trebuie promovat înainte de acordarea autorizației de punere pe piață care permite comercializarea sau distribuirea sa. Din interpretarea dispozițiilor legale în vigoare reiese de asemenea că este interzisă promovarea unui medicament în afara indicațiilor aprobate.

Orice formă de publicitate trebuie să fie în concordanță cu prevederile înscrise în rezumatul caracteristicilor produsului aprobat și trebuie să fie conformă cu termenii autorizației de punere pe piață, așa cum aceasta a fost emisă de ANMDM sau, după caz, în conformitate cu Decizia Comisiei Europene.

Este interzisă orice formă de publicitate a medicamentelor care nu este acoperită de autorizația de punere pe piață. Informații cu privire la unele indicații ale unui medicament care nu sunt specificate în autorizația de punere pe piață („indicații în afara etichetării”= „*off-label*”) pot fi furnizate doar ca răspuns la o cerere din partea unui profesionist din domeniul sănătății. Este interzisă utilizarea unor astfel de informații pentru a promova medicamentul în indicații neautorizate sau pentru a promova utilizarea medicamentului în alte condiții decât cele înscrise în rezumatul caracteristicilor produsului.

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

- a) informații esențiale compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului;
- b) clasificarea medicamentului din punctul de vedere al modului de eliberare;
- c) precizări referitoare la data la care documentația folosită pentru realizarea materialului publicitar sau a oricărei alte forme de publicitate a fost întocmită sau revizuită ultima oară.

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

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

Toate ilustrațiile din materialele de promovare, incluzând grafice, imagini, fotografii și tabele, luate din studii publicate trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- a) să indice clar sursa/sursele exacte ale ilustrațiilor;
- b) să fie reproduse fidel, cu excepția cazului în care este necesară adaptarea sau modificarea pentru a respecta orice cod/coduri aplicabile, caz în care trebuie menționat clar că ilustrațiile au fost adaptate și/sau modificate.

Trebuie avut grijă în mod deosebit ca ilustrațiile incluse în orice formă de publicitate să nu inducă în eroare în legătură cu natura medicamentului (de exemplu, dacă este sau nu adecvat pentru utilizarea la copii) sau în legătură cu o afirmație sau cu o comparație (de exemplu, utilizând informații incomplete, irelevante statistic sau comparații nepotrivite).

Cuvintele „sigur” sau „lipsit de riscuri” nu trebuie utilizate niciodată pentru a descrie un medicament fără argumentele științifice corespunzătoare.

Cuvântul „nou” nu trebuie utilizat pentru a descrie un produs sau o formă de prezentare care a fost general disponibilă sau o indicație terapeutică general promovată timp de peste un an (în România).

Nu trebuie să se afirme că un produs nu are reacții adverse, riscuri de toxicitate sau riscuri de dependență.

Designul și prezentarea publicității trebuie să permită să fie clar și ușor înțeleasă. Când sunt folosite note de subsol, acestea trebuie să fie evidente, să aibă o mărime suficientă, să fie ușor lizibile și să aibă o durată care permite citirea.

Publicitatea adresată persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze medicamente, nu trebuie să promită cadouri, avantaje în bani sau natură, decât dacă acestea au valoare foarte mică și sunt relevante pentru practica medicală.

2. Materiale publicitare tipărite

Materialul publicitar (promoțional) pentru medicamente care se eliberează pe bază de prescripție medicală trebuie trimis sau distribuit numai profesioniștilor din domeniul sănătății.

Este interzis ca astfel de materiale promoționale să fie lăsate în locuri accesibile publicului larg, așa cum sunt, dar nu limitat la, farmaciile, sălile de așteptare ale cabinetelor medicale, coridoarele spitalelor și ale clinicilor etc.

În cazul în care materialele publicitare sunt expuse astfel publicului larg, se prezumă că răspunderea este a companiei farmaceutice, care poate dovedi cu documente contrariul.

Orice material publicitar tipărit destinat profesioniștilor în domeniul sănătății trebuie să includă cel puțin următoarele informații:

1. denumirea medicamentului și substanța activă (DCI = denumirea comună);
2. forma farmaceutică și concentrația;
3. dozele pentru fiecare mod/cale de administrare și pentru fiecare indicație terapeutică, după caz;
4. data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației;
5. informațiile esențiale din RCP
6. data revizuirii textului (pentru RCP);
7. mențiunea: "Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății."
8. modul de eliberare al medicamentului și tipul de prescripție pe baza căreia se eliberează.

În cazurile particulare (reminder) în care un material nu conține informațiile esențiale din RCP, acesta se va înmâna profesioniștilor în domeniul medical însoțit de o copie a RCP-ului – care va însoți și materialul notificat la ANMDM.

Este interzisă prezența în cadrul materialelor publicitare a unor mesaje care să afirme sau doar să sugereze că utilizarea medicamentului este sigură. Trebuie luate toate măsurile astfel încât profesioniștii în domeniul sănătății să nu fie induși în eroare de afirmații care susțin că un produs este mai bun sau mai sigur decât altă metodă terapeutică decât dacă există o susținere științifică pentru această afirmație.

3. Afișe (postere), invitații:

În conformitate cu reglementările prezentului ghid posterele (afișele) promoționale destinate profesioniștilor din domeniul sănătății trebuie să includă clar și lizibil următoarele informații:

- a) informațiile esențiale din RCP;
- b) modul de eliberare a medicamentului și tipul de prescripție pe baza căreia se eliberează.

Invitațiile la manifestările medicale adresate profesioniștilor din domeniul sănătății, în situația în care nu fac referire la efectele terapeutice ale unui medicament pot să includă numai denumirea medicamentului sau denumirea comună internațională, dacă aceasta există, ori marca și eventual o declarație simplă a indicațiilor pentru a desemna categoria terapeutică a medicamentului sau calea de administrare. În caz contrar, acestea se vor supune reglementărilor prevăzute în *"Materiale publicitare tipărite dedicate profesioniștilor în domeniul sănătății"*.

Afișele (posterele) precum și invitațiile care au drept scop promovarea unor acțiuni, activități, manifestări medicale științifice, programe educaționale, sau care conduc la creșterea notorietății unei patologii și care sunt expuse în locuri publice vor respecta reglementările prevăzute în paragraful **“Materiale publicitare tipărite dedicate publicului larg”**.

4. Reclame prescurtate (reminder-e):

În cazul în care este vorba despre o reclamă prescurtată, cu caracter de reamintire (reminder), publicitatea pentru un medicament destinată persoanelor calificate să prescrie sau să elibereze astfel de produse poate, prin excepție de la prevederile paragrafelor dedicate **“Materiale publicitare tipărite dedicate profesioniștilor în domeniul sănătății”**, să includă numai denumirea medicamentului sau denumirea comună internațională, dacă aceasta există, ori marca și o declarație simplă a indicațiilor pentru a desemna categoria terapeutică a medicamentului, doza și calea de administrare.

5. Publicații internaționale pentru profesioniștii în domeniul sănătății

Materialele promoționale incluse în publicații internaționale care vor fi distribuite de către DAPP sau reprezentanții acestora pe teritoriul României trebuie să fie în conformitate cu reglementările în vigoare.

6. Publicitatea prin internet

Este permisă publicitatea pentru medicamentele eliberate cu prescripție medicală prin intermediul internetului numai dacă este în conformitate cu reglementările în vigoare. În această situație DAPP trebuie să facă dovada restricționării accesului la aceste informații doar pentru profesioniștii în domeniul sănătății, printr-un sistem valid și verificabil de parolă. Informațiile cuprinse trebuie să conțină în mod obligatoriu RCP complet.

Informațiile cu caracter medical trebuie să fie susținute, ca și în cazul celorlalte materiale publicitare, de referințe științifice compatibile cu RCP-ul.

7. Ospitalitatea

Este permisă ospitalitatea către profesioniștii în domeniul sănătății în cadrul manifestărilor cu caracter științific/profesional doar în condițiile prevăzute de reglementările legislative în vigoare. Aceasta presupune ca ea să fie limitată la obiectivul principal al întâlnirii și nu trebuie să fie extinsă și la alte persoane care nu fac parte din categoria profesioniștilor în domeniul sănătății sau pentru care domeniul științific care face tema ospitalității nu are relevanță profesională.

8. Facilitarea accesului la programe educaționale, materiale științifice, bunuri sau servicii medicale

Programele inițiate de către DAPP sau reprezentanții legali ai acestora cu scopul de a oferi sponsorizare pentru activități de cercetare științifică, vizite de studiu etc. sunt permise cu condiția ca acestea să nu conțină elemente cu caracter promoțional legate de un medicament și să nu fie condiționate de prescrierea unui medicament sau stimularea prescrierii unui medicament.

Furnizarea de bunuri și servicii către spitale sau alte instituții din domeniul de asistență medicală trebuie să vizeze beneficiul pacienților și nu trebuie să fie condiționată de prescrierea, distribuirea sau stimularea prescrierii unui medicament și nu trebuie să facă în general referire la un medicament.

9. Publicitate în cadrul manifestărilor medicale

Sub incidența acestei prevederi intră manifestările medicale cu caracter local, regional, național sau internațional. Acestea sunt forme de publicitate adresate doar profesioniștilor în domeniul sănătății și prin urmare DAPP sau reprezentanții acestora trebuie să notifice ANMDM înainte ca manifestarea medicală să aibă loc, cu privire la următoarele aspecte:

- materialele care vor fi distribuite în cadrul sau după manifestare
- informațiile medicale furnizate în cadrul acestor manifestări – setul de slide-uri care fac referire la caracteristicile produsului și nu întreaga prezentare
- obiectele promoționale distribuite
- medicii țintă cărora le sunt adresate informațiile.

Indiferent de suportul informațiilor, toate materialele publicitare folosite în acest context trebuie să nu contravină reglementărilor în vigoare. DAPP sau reprezentanții acestora vor introduce în aceste materiale toate informațiile recomandate.

În cazul în care la manifestările medicale se distribuie materiale deja notificate la ANMDM nu mai este necesară notificarea lor ci doar atenționarea că acestea au fost deja notificate.

Dacă în cadrul unei campanii a unui medicament se folosește un set de studii este suficientă notificarea unică, la începutul campaniei, însoțită de un plan al manifestărilor care cuprinde întreaga campanie.

Atunci când într-o campanie publicitară destinată profesioniștilor în domeniul sănătății sunt folosite studii deja notificate la ANMDM, vor fi menționate ca atare și vor fi notificate doar informațiile noi.

În cazul în care în cadrul acestor manifestări se oferă premii acestea vor trebui să aibă valoare.

Notificarea se va face înaintea desfășurării evenimentului.

10. Oferirea de mostre

Mostrele gratuite se oferă, în mod excepțional, numai persoanelor calificate să prescrie sau să distribuie astfel de produse și în următoarele condiții:

- a) numărul de mostre acordate anual pentru fiecare medicament eliberat pe prescripție medicală este limitat la tratamentul pentru 10 pacienți/medic/an;
- b) orice furnizare de mostre se face ca urmare a unei solicitări în scris, semnată și datată de medic;
- c) cei care furnizează mostrele mențin un sistem adecvat de control și evidență;
- d) fiecare mostră nu trebuie să fie mai mare decât cea mai mică formă de prezentare de pe piață;
- e) fiecare mostră este marcată cu mențiunea „mostră medicală gratuită — nu este destinată vânzării” sau prezintă o mențiune cu același înțeles;
- f) fiecare mostră este însoțită de o copie a rezumatului caracteristicilor produsului;
- g) nu se furnizează mostre de medicamente conținând substanțe stupefiante și psihotrope în înțelesul convențiilor internaționale, precum convențiile Națiunilor Unite din 1961 și 1971.

11. Obiecte promoționale

Profesioniștilor din domeniul sănătății nu li se poate furniza, oferi sau promite nici un cadou, avantaj pecuniar sau beneficiu în natură ca stimulent pentru a prescrie, achiziționa, furniza, vinde sau administra un medicament.

Atunci când se promovează medicamente către profesioniști în domeniul sănătății, se pot furniza sau oferi obiecte promoționale unor astfel de persoane numai dacă cele în cauză sunt necostisitoare (maximum 150 RON inclusiv TVA înainte de personalizare) și relevante pentru practicarea medicinei sau farmaciei. Obiectele de utilitate generală, folosite ca și obiecte promoționale, pot include pixuri, agende, calendare, ceasuri de masă sau alte articole similare de papetărie.

Obiectele promoționale nu pot să poarte mai mult decât numele și logo-ul companiei farmaceutice și denumirea medicamentului, sau denumirea sa comună internațională, dacă există, sau marca comercială, și o declarație simplă a indicațiilor pentru a desemna categoria terapeutică a produsului sau modul de administrare.

CAPITOLUL IV: PUBLICITATEA DESTINATĂ PUBLICULUI LARG

1. Considerente generale

Este permisă publicitatea destinată publicului larg doar pentru acele medicamente care, prin compoziție și scop, sunt destinate a fi utilizate fără intervenția unui medic, în scopul

stabilirii diagnosticului, prescrierii acestora sau pentru monitorizarea tratamentului, fiind suficiente, la nevoie, sfaturile farmaciștilor.

Este interzisă publicitatea destinată publicului larg pentru medicamente care:

- a) se eliberează numai pe baza prescripției medicale;
- b) conțin substanțe definite ca stupefiante (narcotice) sau psihotrope în sensul stabilit în cadrul Convențiilor Organizației Națiunilor Unite din 1961 și 1971, și legislația națională.

Este interzisă pe teritoriul României publicitatea destinată publicului larg pentru medicamentele prescrise și eliberate în sistemul asigurărilor de sănătate.

Interdicția nu se aplică campaniilor de vaccinare efectuate de industria farmaceutică și aprobate de Ministerul Sănătății.

Este interzisă distribuția directă a medicamentelor către populație de către fabricanți în scopuri promoționale.

Este interzisă publicitatea la medicamente către publicul larg care să conțină oferte promoționale (ex: „la o cutie cumpărată, primești”, sau „X + Y,, și beneficiezi de un cadou, discount etc.) sau referiri la preț, discount-uri, reduceri de preț.

Orice formă de publicitate pentru un medicament destinată publicului larg trebuie:

- a) să fie concepută astfel încât să reiasă clar caracterul publicitar al mesajului și produsul să fie identificat în mod clar ca medicament;
- b) să includă cel puțin următoarele informații:
 - denumirea medicamentului, precum și denumirea comună, în cazul în care medicamentul conține o singură substanță activă;
 - informațiile necesare pentru utilizarea corectă a medicamentului (indicația/indicațiile terapeutică/terapeutice, doza recomandată în concordanță cu indicația/indicațiile terapeutice la care se face referire, eventuale atenționări speciale și contraindicații în concordanță cu RCP);
 - o invitație explicită și lizibilă de a citi cu atenție instrucțiunile din prospect sau de pe ambalajul exterior, formulată după cum urmează: "Acest medicament se poate elibera fără prescripție medicală. Se recomandă citirea cu atenție a prospectului sau a informațiilor de pe ambalaj. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului."
 - Materialele de tip reminder trebuie să includă denumirea medicamentului și invitația de a citi instrucțiunile din prospect sau de pe ambalajul exterior, după caz.

Publicitatea pentru medicamente destinată publicului larg nu trebuie să conțină nici un element, material, dată ori informație care:

- a) să dea impresia că o consultație, intervenție medicală sau chirurgicală nu este necesară, în special prin oferirea unor sugestii de diagnostic sau de tratament la distanță;
- b) să sugereze că efectul tratamentului cu medicamentul respectiv este *garantat*, nu este însoțit de reacții adverse sau că efectul este mai bun ori echivalent cu cel al altui tratament sau medicament; (ex.: „te scapă de”)
- c) să sugereze că starea de sănătate a subiectului nu poate fi îmbunătățită decât prin utilizarea medicamentului respectiv;
- d) să sugereze că starea de sănătate a subiectului poate fi afectată dacă nu se utilizează medicamentul; această interdicție nu se aplică campaniilor de vaccinare;
- e) să se adreseze exclusiv sau în special copiilor;
- f) să facă referire la o recomandare a oamenilor de știință, profesioniștilor din domeniul sănătății sau persoanelor care nu fac parte din aceste categorii, dar a căror celebritate poate încuraja consumul de medicamente;
- g) să sugereze că medicamentul este un aliment, produs cosmetic sau alt produs de consum;
- h) să sugereze că siguranța sau eficacitatea medicamentului este datorată faptului că acesta este natural;
- i) să poată, printr-o descriere sau reprezentare detaliată a unui caz, să ducă la o autodiagnosticare eronată;

- j) să ofere, în termeni inadecvați, alarmanți sau înșelători, asigurări privind vindecarea;
- k) să folosească, în termeni inadecvați, alarmanți sau înșelători, reprezentări vizuale ale schimbărilor în organismul uman cauzate de boli sau leziuni ori de acțiuni ale medicamentelor asupra organismului uman sau a unei părți a acestuia;
- l) să menționeze, în fals, că s-a acordat o autorizație de punere pe piață a medicamentului respectiv;
- m) să exprime violența (chiar stilizat).

2. Recomandări privind afirmațiile conținute în materialele publicitare destinate publicului larg

Afirmațiile care sugerează că produsul este la fel sau cel mai eficace, precum cele de genul „Nici un alt medicament nu acționează mai repede ca” sunt interzise deoarece pot induce în eroare consumatorii în ceea ce privește beneficiile terapeutice ale medicamentului în comparație cu cele asociate altor medicamente din aceeași categorie.

Cuvintele „sigur” sau „lipsit de riscuri” nu trebuie folosite niciodată fără argumente științifice corespunzătoare. Cuvântul „nou” nu trebuie utilizat pentru a descrie un produs sau o formă de prezentare care a fost în general disponibilă timp de mai mult de 1 an pe piața din România.

Materialele publicitare nu trebuie să sugereze că medicamentul nu are nici o reacție adversă. De asemenea, afirmațiile referitoare la faptul că medicamentul a fost produs în așa fel încât este cu un conținut mai mic de reziduuri sau că este de calitate superioară față de un produs similar nu trebuie să inducă în eroare în ceea ce privește beneficiile terapeutice.

Rapiditatea acțiunii, rapiditatea absorbției, sunt caracteristici care rezultă din RCP-ul medicamentului.

ANMDM nu încurajează folosirea materialelor publicitare în cadrul cărora este promovată utilizarea unor medicamente alături de altele cu denumiri comerciale similare, comercializate de aceeași companie. Astfel de referințe către alte produse în cadrul materialelor publicitare pot să inducă în eroare.

Companiile producătoare sau reprezentanții acestora în România nu trebuie să transmită direct sau indirect ideea că produsul lor este mai bun decât altele pentru că a primit APP.

3. Materiale publicitare tipărite

Materialul publicitar (promoțional) tipărit dedicat publicului larg trebuie să nu facă referire la niciun medicament care se eliberează pe bază de prescripție medicală, indiferent dacă acesta se eliberează sau nu în sistemul de asigurări sociale de sănătate (compensat).

Pot face subiectul materialelor publicitare tipărite dedicate publicului larg doar acele medicamente care, prin compoziție și scop, sunt destinate a fi utilizate fără intervenția sau prescripția unui medic (OTC-uri), în scopul stabilirii diagnosticului, prescrierii sau monitorizării tratamentului, fiind suficiente la nevoie doar sfaturile farmaciștilor. În acest caz, materialul publicitar trebuie conceput astfel încât să fie clar că mesajul este unul de natură publicitară și că produsul este clar identificat ca medicament.

Orice material publicitar tipărit dedicat publicului larg trebuie să includă cel puțin următoarele informații:

- denumirea medicamentului, precum și denumirea comună;
- informațiile necesare pentru utilizarea corectă a medicamentului (indicații, mod de administrare, dozaj, contraindicații, atenționări, precauții și efecte secundare);
- o invitație expresă, lizibilă, de a citi cu atenție instrucțiunile din prospectul produsului sau de pe ambalaj, formulată după cum urmează: „Acest medicament se poate elibera fără prescripție medicală. Se recomandă citirea cu atenție a prospectului sau a informațiilor de pe ambalaj. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.”

Materialele publicitare (promoționale) tipărite dedicate publicului larg:

- pot să conțină stipulat, fără nici o altă referire în afară de datele de identificare ale acesteia, numele companiei farmaceutice care a sprijinit realizarea materialului;
- pot să conțină informații nepromoționale legate de sănătatea sau bolile oamenilor, cu condiția să nu existe referințe directe sau indirecte la produse medicamentoase specifice (materiale educaționale);
- pot să conțină sfaturi (recomandări) pentru creșterea calității vieții pacienților dar fără a face referire la niciun produs medicamentos (materiale educaționale);
- nu trebuie să încurajeze automedicația sau utilizarea nerațională a medicamentelor;
- prezentarea medicamentului trebuie să fie obiectivă, realistă, ușor de argumentat și fără a se exagera proprietățile respectiv efectele curative ale acestuia;
- nu trebuie să fie înșelătoare.

Designul și prezentarea publicității trebuie să permită să fie clar și ușor înțeleasă. Când sunt folosite note de subsol, acestea trebuie să fie evidente, să aibă o mărime suficientă, să fie ușor lizibile și să aibă o durată care permite citirea.

4 . Afișe (postere), invitații

Se supun recomandărilor privind materialele tipărite destinate publicului larg.

5. Publicitatea din domeniul audio-vizual

Publicitatea difuzată în cadrul programelor de radiodifuziune și televiziune, transmise pe cale radioelectrică sau prin cablu ori printr-un alt sistem tehnic asimilat acestuia, se supune prevederilor privind publicitatea în domeniul audiovizualului.

Prin publicitate audiovizuală pentru medicamente și tratamente medicale se înțelege orice formă de promovare, efectuată în cadrul serviciilor de programe, destinată să stimuleze distribuirea, consumul sau vânzarea acestora.

Publicitatea este permisă numai în cazul medicamentelor care nu necesită prescripție medicală. Reclama va avertiza publicul dacă medicamentele eliberate fără prescripție medicală conțin substanțe ce pot dăuna sănătății.

Publicitatea pentru medicamente trebuie să încurajeze folosirea rațională a acestora, să le prezinte în mod obiectiv, fără a le exagera calitățile terapeutice.

Promovarea medicamentelor în serviciile de programe audiovizuale va include în mod obligatoriu următoarele:

- a) denumirea medicamentului;
- b) denumirea comună, dacă medicamentul conține un singur ingredient activ;
- c) indicația terapeutică (pentru ce afecțiuni se folosește medicamentul);
- d) o invitație expresă, lizibilă, de a citi cu atenție instrucțiunile din prospect sau de pe ambalaj, formulată după cum urmează: **„Acest medicament se poate elibera fără prescripție medicală. Se recomandă citirea cu atenție a prospectului sau a informațiilor de pe ambalaj. Dacă apar manifestări neplăcute, adresați-vă medicului sau farmacistului.”**

Prin derogare de la prevederile alineatului precedent, publicitatea pentru medicamente difuzată într-o formă prescurtată (reminder) va include avertizarea: „Se recomandă citirea cu atenție a prospectului.”

Avertizările menționate mai sus se vor difuza în următoarele condiții:

- a) **în cazul spotului principal, textul va fi prezentat la sfârșitul spotului publicitar, vizual, un timp suficient pentru a asigura o percepție clară;**
- b) **în cazul reminder-ului, textul va fi prezentat pe parcursul difuzării spotului publicitar, în condiții care să asigure o percepție clară a mesajului.**

Este interzisă difuzarea de publicitate pentru medicamente, prezentate sau recomandate de personalități ale vieții publice, culturale, științifice, sportive sau de alte persoane, care, datorită celebrității lor, pot încuraja consumul acestor produse sau tratamente.

Este interzisă difuzarea de publicitate și teleshopping care înfățișează medici, farmaciști sau asistente medicale care recomandă sau avizează medical medicamente. Nici un fel de mesaj publicitar pentru medicamente nu poate fi adresat persoanelor care au vârsta mai mică de 16 ani.

Este interzisă difuzarea de publicitate la medicamente, în emisiuni pentru copii sau în pauzele publicitare care preced ori urmează unor astfel de emisiuni.

Producătorii și distribuitorii de medicamente, nu pot sponsoriza programele sau emisiunile destinate copiilor.

Este interzisă difuzarea de publicitate în care se sugerează că este necesar ca oricine să își suplimenteze dieta cu vitamine și minerale sau că astfel de suplimente pot să îmbunătățească funcții fizice ori mentale care în mod normal sunt bune.

Publicitatea pentru orice fel de medicament sau tratament pentru slăbit ori pentru menținerea greutatei corporale vor respecta următoarele condiții:

a) nu se vor adresa persoanelor sub 18 ani și vor avertiza publicul asupra acestui aspect printr-un insert scris și/sau sonor;

b) nu pot fi difuzate în emisiunile pentru copii sau în pauzele publicitare care preced ori urmează unor astfel de emisiuni;

c) nu se vor adresa în mod direct persoanelor obeze, nu vor include exemple cu cazuri în care se vorbește sau apar persoane care ar fi fost obeze înainte de a utiliza produsele sau serviciul căruia i se face publicitate;

d) nu vor sugera sau nu vor afirma că a fi subponderal este adecvat sau de dorit.

Designul și prezentarea publicității trebuie să permită să fie clar și ușor înțeleasă. Când sunt folosite note de subsol, acestea trebuie să fie evidente, să aibă o mărime suficientă, să fie ușor lizibile și să aibă o durată care permite citirea.

6. Panouri publicitare sau orice altă formă de publicitate out-door:

În cazul acestor forme de publicitate o atenție deosebită trebuie acordată modului de prezentare și poziționare a acestora în vederea evitării publicității înșelătoare datorată inducerii în eroare prin diverse asocieri cu alte elemente promoționale înconjurătoare. ANMDM va evalua acest tip de materiale publicitare în cadrul Consiliului științific. Politica ANMDM descurajează publicitatea out-door.

7. Reclame prescurtate (reminder-e):

Materialele de tip reminder trebuie să includă:

a) denumirea medicamentului;

b) o invitație expresă, lizibilă, de a citi cu atenție instrucțiunile din prospectul medicamentului sau de pe ambalaj, formulată după cum urmează: „*Se recomandă citirea cu atenție a prospectului*”.

În cazul spoturilor TV prin reminder se înțelege clipul publicitar care îndeplinește cumulativ următoarele condiții:

a) este o parte, o continuare și/sau o completare a aceleiași campanii publicitare la un anumit produs medicamentos, realizată în cadrul aceleiași serviciu media audiovizual;

b) reamintește publicului elemente din mesajul difuzat în spotul principal al campaniei publicitare;

c) are o durată ce nu depășește 10 secunde.

8. Publicitatea prin internet

Publicitatea pe internet (la fel ca orice altă formă de publicitate) indiferent de forma în care se realizează aceasta, trebuie supusă evaluării și aprobării ANMDM.

8.1. Paginile web:

Fiecare pagină web trebuie să identifice clar:

a) identitatea și adresa fizică și electronică a sponsorului (sponsorilor) paginii web;

b) sursa/sursele tuturor informațiilor incluse pe pagina web, data publicării sursei/surselor și identitatea și calificările (inclusiv data conferirii calificărilor) tuturor furnizorilor individuali/instituționali ai informațiilor incluse pe pagina web;

c) procedura utilizată pentru selecționarea conținutului inclus pe pagina web;

d) audiența țintă a paginii web (de ex., profesioniști din domeniul sănătății, pacienți și publicul general, sau o combinație a acestora) și

e) scopul sau obiectivul paginii web.

Conținutul paginilor web:

a) Informațiile incluse pe pagina web vor fi actualizate regulat și vor fi supuse avizării ANMDM și vor afișa clar, pentru fiecare pagină și/sau subiect, după cum este aplicabil, data cea mai recentă la care a fost actualizată informația respectivă.

b) Exemplele de informații care pot fi incluse într-un singur site web sau în site-uri multiple sunt:

- informații generale despre companie;
- informații de educație de sănătate;
- informații destinate profesioniștilor din domeniul sănătății, inclusiv orice material de promovare;
- informații nepromoționale destinate pacienților și marelui public, despre produse medicamentoase specifice produse de compania respectivă.

Informații generale despre companie.

Paginile web pot conține informații de interes pentru investitori, pentru mediile de știri și pentru publicul general, incluzând date financiare, descrieri ale unor programe de cercetare și dezvoltare, discuții ale dezvoltărilor reglementative care afectează compania și produsele sale, informații pentru posibili viitori angajați etc. Conținutul acestor informații nu este reglementat de aceste recomandări sau de prevederile legii reclamei medicamentelor.

Informații legate de educația de sănătate.

Paginile web pot să conțină informații nepromoționale legate de educația de sănătate, despre caracteristicile bolilor, metodele de prevenție, de screening și de tratament precum și alte informații cu intenția de a promova sănătatea publică. Ele se pot referi la medicamente, cu condiția ca discuția să fie echilibrată și exactă. Se pot oferi informații relevante despre alternative terapeutice, incluzând, dacă este cazul, intervențiile chirurgicale, dieta, modificarea comportamentală și alte intervenții care nu necesită utilizarea medicamentelor. Paginile web care conțin informații legate de educația de sănătate trebuie să recomande întotdeauna vizitatorilor să consulte un profesionist din domeniul sănătății pentru mai multe informații.

Informații pentru profesioniști în domeniul sănătății.

Orice informații de pe siturile web adresate profesioniștilor din domeniul sănătății și care constituie o formă de promovare trebuie să se conformeze codului (codurilor) aplicabile și oricăror altor coduri de practică ale industriei care reglementează conținutul și formatul reclamelor și a modului de promovare a medicamentelor. Informațiile de acest fel trebuie identificate clar ca informații pentru profesioniști care activează în domeniul sănătății, dar nu este necesar să fie criptate sau restricționate în alt mod.

Informații nepromoționale pentru pacienți și pentru publicul larg.

În conformitate cu legile și reglementările românești, siturile web pot să includă informații nepromoționale pentru pacienți și pentru publicul larg, cu privire la produsele din portofoliul companiei farmaceutice (inclusiv informații asupra indicațiilor, efectelor secundare, interacțiunilor cu alte medicamente, utilizării corecte, rapoartelor de cercetare clinică etc.), cu condiția ca informațiile respective să fie echilibrate, exacte și concordante cu rezumatul aprobat al caracteristicilor produsului.

Pentru fiecare produs discutat, pagina web trebuie să conțină exemplare complete, nemodificate, ale rezumatului curent al caracteristicilor produsului și prospectul. Aceste

documente trebuie postate în conjuncție cu alte informații despre produse sau trebuie conectate cu discuția respectivă printr-un “link” vizibil care să recomande cititorilor să le consulte.

Adițional pagina web poate să furnizeze un “link” către un exemplar complet, nemodificat, al oricărui raport public de evaluare emis de către Comitetul pentru Produse Medicamentoase de Uz Uman sau de către o autoritate națională relevantă competentă. Numele de marcă trebuie însoțite de denumirile internaționale neproprietare. Pagina web poate să includă “linkuri” către ale pagini web ce conțin informații fiabile asupra produselor medicamentoase, inclusiv pagini web menținute de autoritățile guvernamentale, entități de cercetare medicală, organizații ale pacienților etc.

Pagina web trebuie să recomande întotdeauna vizitatorilor să consulte un profesionist din domeniul sănătății pentru mai multe informații.

8.2. Publicitatea prin poșta electronică (e-mail) sau SMS:

Nu se recomandă realizarea de publicitate la medicamentele de uz uman prin e-mail sau telefonie mobilă (SMS)

8.3. Linkuri de la alte surse web:

Se pot crea „linkuri” către un web site sponsorizat de o companie farmaceutică de la web site-uri sponsorizate de alte persoane, dar companiile farmaceutice nu trebuie să creeze „linkuri” de la web site-uri destinate marelui public către web site-uri sponsorizate de companie și destinate profesioniștilor din domeniul sănătății. În același mod, se pot crea “linkuri” către web site-uri separate, inclusiv web site-uri sponsorizate de companiile farmaceutice sau de alte persoane.

„Linkurile” trebuie să țină seama de pagina inițială (de intrare) a paginii web sau să fie tratate în așa fel încât cititorul să aibă cunoștința de identitatea sponsorului paginii web.

8.4. Revizuirea informației științifice

Companiile farmaceutice și/sau reprezentanții acestora trebuie să asigure revizuirea informațiilor științifice și medicale pregătite pentru postarea pe web site, respectând prevederile prezentului ghid. Această funcție poate fi îndeplinită de serviciul științific înființat în companie ca urmare a prevederilor prezentului ghid sau ea poate fi încredințată altor persoane cu calificare corespunzătoare pe baza unui contract de prestări servicii.

8.5. Confidențialitatea

Web site-ul trebuie să se conformeze legislației și codurilor de conduită aplicabile care reglementează caracterul privat, securitatea și confidențialitatea informațiilor de uz personal.

9. Oferirea de mostre

Este interzisă furnizarea de mostre cu scopuri publicitare către publicul larg de către DAPP, persoanele care acționează în numele acestora pe baza unui contract, societățile cu obiect de activitate comercial (farmacii autorizate sau părți terțe) sau persoane fizice sau juridice care acționează în numele acestora – cu sau fără consimțământul acestora.

Este de asemenea interzisă furnizarea de mostre prin intermediul publicațiilor transmise direct sau prin poștă sau adăugarea de mostre în ambalajul publicațiilor, precum și distribuirea de vouchere sau tichete care să permită obținerea unor medicamente gratuite sau cu preț redus (*se va rediscuta în CS*).

10. Obiecte promoționale

CAPITOLUL V: SUPRAVEGHERE ȘI SANCTIUNI

1. Considerente generale

ANMDM este forul avizat să ia măsuri adecvate și eficiente pentru evaluarea și monitorizarea tuturor formelor de publicitate a medicamentelor, după cum urmează:

a) în cazul medicamentelor care se eliberează fără prescripție medicală, materialele publicitare **destinate publicului larg** se supun aprobării prealabile a ANMDM;

b) în cazul medicamentelor care se eliberează cu sau fără prescripție medicală, materialele publicitare **destinate persoanelor calificate** să prescrie sau să distribuie medicamente sunt analizate de ANMDM ulterior diseminării, prin sondaj sau ca urmare a unor sesizări. DAPP poate solicita analiza materialelor publicitare destinate profesioniștilor în domeniul sănătății înaintea diseminării acestora.

Perioada de verificare a tuturor formelor de publicitate depuse la ANMDM pentru aprobare conform punctului a) sau solicitate de ANMDM conform punctului b) pentru un medicament nu va fi mai mare de 30 de zile de la depunerea acestora (excluzând din aceasta perioada de timp în care DAPP răspunde eventualelor solicitări formulate de ANMDM). DAPP va fi avertizat cu privire la cerințele de evaluare. Această perioadă de timp poate fi redusă sau prelungită în funcție de calitatea materialului de publicitate prezentat inițial. Pe lângă forma publicitară depusă spre evaluare, DAPP trebuie să indice publicul țintă căruii îi este adresată această formă de publicitate. Toate formele de publicitate trebuie să fi fost supuse deja spre evaluare serviciului științific intern însărcinat cu informațiile privind medicamentele pe care le introduce pe piață.

ANMDM se angajează să dea un răspuns în ceea ce privește avizarea sau nu a materialului publicitar într-un termen de 30 de zile. Acest termen va ține cont de complexitatea formei de publicitate supusă spre evaluare. În cazul în care datele transmise în vederea evaluării diferitelor forme de publicitate sunt substanțiale și evaluarea nu este posibil să aibă loc în intervalul de timp amintit, ANMDM va oferi o estimare a timpului necesar pentru finalizarea evaluării, dar nu mai mult de 60 zile. Oricare alte organisme cu responsabilități în evaluarea diferitelor forme de publicitate pot fi solicitate pentru a consilia ANMDM în privința tipului sau formei de publicitate, a publicului țintă, precum și data preconizată și durata de prezentare/difuzare/emisiune a fiecărei forme de publicitate supuse evaluării (Consiliul științific al ANMDM, diferite asociații de pacienți etc.).

Persoanele fizice sau juridice care au un interes legitim în interzicerea oricărei publicități care contravine prevederilor prezentului capitol pot sesiza ANMDM în acest sens care va răspunde sesizărilor în termen de 60 de zile.

2. Sesizarea eventualelor încălcări ale normelor privind publicitatea medicamentelor

ANMDM se poate autosesiza prin personalul calificat cu privire la nerespectarea prevederilor legislative.

Sesizarea ANMDM referitor la încălcarea normelor privind publicitatea medicamentelor poate fi făcută de orice persoană fizică sau juridică care are interes legitim în interzicerea oricărei forme de publicitate ce contravine dispozițiilor legale.

Sesizarea se va face în scris, cu respectarea următoarelor cerințe:

a) prezentarea datelor de contact ale reclamantului (astfel încă acesta să poată fi identificat și contactat cât mai ușor de către forurile abilitate în vederea comunicării statusului și rezultatelor anchetei);

b) prezentarea cât mai clară și în amănunt a detaliilor cu privire la tipul, momentul și locul sub care a întâlnit respectiva formă de publicitate;

c) prezentarea clară și specifică a motivelor de îngrijorare care stau la baza întocmirii sesizării de către reclamant;

d) dacă este posibil, o copie a formei de publicitate (reclamei) care face subiectul sesizării;

e) copii a oricăror documente care pot demonstra eventuala contactare anterioară a DAPP sau a agentului de publicitate în vederea soluționării pe cale amiabilă a divergențelor.

ANMDM acordă o deosebită atenție tuturor sesizărilor înaintate dar mai ales acelora referitoare la cazurile în care publicitatea ar putea avea un impact negativ asupra sănătății publice.

Alternativ, o plângere poate fi adresată oricărui alt organism de reglementare care stabilește tipul de publicitate în cauză.

ANMDM va înregistra toate reclamațiile primite și va aduce la cunoștință reclamantului acest fapt. Pe întreaga perioadă de desfășurare a anchetei, identitatea reclamantului trebuie să rămână necunoscută reclamatului (indiferent dacă acesta este o companie farmaceutică sau un agentul publicitar).

ANMDM este obligată să răspundă sesizării primite în termen de 60 de zile de la înregistrarea sesizării.

Dacă în urma evaluării, ANMDM constată că au fost încălcate dispozițiile legale cu privire la publicitatea medicamentelor, ținând cont de interesele tuturor părților implicate, dar în special de interesul public, aceasta poate lua măsurile necesare pentru respectarea legii, inclusiv prin dispunerea încetării publicității și retragerea materialelor publicitare.

Dacă materialul publicitar înșelător sau nelegal întocmit nu a fost încă publicat, dar publicarea este iminentă, ANMDM poate dispune interzicerea acestei publicități.

Aceste măsuri pot fi luate și printr-o procedură accelerată și pot avea caracter temporar sau definitiv atunci când se aduce o atingere gravă sănătății publice.

În momentul în care ANMDM constată că o formă de publicitate este bazată pe dovezi neconcludente sau false (vezi studii clinice, epidemiologice sau orice alte argumente de natură științifică) se va dispune interzicerea difuzării respectivei forme de publicitate și a dovezilor, argumentelor incriminate.

De asemenea în scopul eliminării efectelor publicității înșelătoare, a cărei încetare a fost dispusă de ANMDM, aceasta poate să ceară:

- a) publicarea completă sau parțială a deciziei finale în forma considerată adecvată;
- b) publicarea unei declarații corective.

CAPITOLUL VI

1. Dispoziții finale

DAPP stabilește, în cadrul companiei sale, un serviciu științific însărcinat cu informațiile privind medicamentele pe care le pune pe piață.

DAPP are următoarele atribuții:

a) păstrează disponibile sau comunică Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale o mostră a tuturor materialelor publicitare elaborate din inițiativa sa împreună cu o declarație indicând persoanele cărora li se adresează, metoda de aducere la cunoștință și data primei aduceri la cunoștință;

b) asigură că materialele publicitare elaborate pentru medicamentele sale sunt conforme cu prevederile prezentului capitol, oferă informații suficient de detaliate, clare și lizibile astfel încât să ofere cititorului posibilitatea de a-și forma o opinie corectă în ceea ce privește eficacitatea, siguranța, tolerabilitatea și modul de administrare al unui medicament;

c) furnizează ANMDM informațiile și asistența necesară pentru îndeplinirea responsabilităților ei;

d) se asigură că deciziile luate de ANMDM sunt respectate imediat și complet.

ANMDM ia măsuri adecvate pentru a asigura aplicarea prevederilor prezentului ghid și aplică, în cazul încălcării acestora, sancțiunile prevăzute.

2. Restricții urgente sau variații din motive de siguranță

DAPP sau reprezentanții legali ai acestuia au obligația să se asigure că prescriptorii sunt imediat și complet informați referitor la orice modificare importantă sau relevantă a informațiilor disponibile despre medicament care sunt utilizate în campaniile promoționale. Ca urmare a unei restricții urgente impuse de modificări ale profilului de siguranță sau a unei variații similare,

responsabilii de campaniile publicitare sunt obligați să ia toate măsurile necesare ca materialele publicitare ulterioare acestei modificări să reflecte întocmai forma nouă și acolo unde este cazul să reflecte și eventualele diferențe într-o manieră relevantă și clară.

HOTĂRÂREA

Nr. 21/03.09.2010

referitoare la aprobarea Ghidului privind redactarea autorizației de punere pe piață și a anexelor acesteia

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă Ghidul privind redactarea autorizației de punere pe piață și a anexelor acesteia, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului nr. 1/02.06.2005 referitoare la aprobarea noii structuri a autorizației de punere pe piață și a Normelor de redactare a autorizației de punere pe piață.

PREȘEDINTELE

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

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

ANEXA I**Ghid privind redactarea autorizației de punere pe piață și a anexelor autorizației de punere pe piață**

Art. 1. – (1) Prezentul Ghid este elaborat în conformitate cu prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII – Medicamentul (numită în continuare Lege) care transpune Directiva 2001/83/CE modificată.

(2) Ghidul se aplică medicamentelor autorizate de punere pe piață în România prin procedură națională, descentralizată sau de recunoaștere mutuală.

Art. 2. – Conform art. 700 din Lege care transpune art. 6. din Directiva 2001/83/CE, nici un medicament nu poate fi pus pe piață în România fără o autorizație de punere pe piață emisă de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) sau Agenția Europeană a Medicamentului (EMA).

Art. 3. – Prezentul ghid oferă recomandări privind redactarea autorizației de punere pe piață și a anexelor autorizației de punere pe piață, înlocuind normele anterioare privind acestea pentru medicamentele autorizate de ANMDM prin procedură națională, descentralizată sau de recunoaștere mutuală.

Art. 4. – La secțiunea referitoare la baza legală a autorizației de punere pe piață, se va selecta după caz o combinație a următoarelor baze legale: <art. 700 alin. (1), <art. 702 alin. (4)>, <art. 704 alin. (1) și (2)>, <art. 704 alin. (3)>, <art. 704 alin. (4)>, <art. 705>, <art. 706>, <art. 707>, <art. 710>, <art. 714>, <art. 730 alin. (2)>, <art. 730 alin. (5)>, <art. 736 alin. (2)>, <art. 736 alin. (3)> sau <art. 736 alin (4)>.

Art. 5. – (1) Conform art. 730. alin. (1) din Lege, o autorizație de punere pe piață este valabilă pentru 5 ani.

(2) În autorizația de punere pe piață se va face următoarea mențiune „Această autorizație de punere pe piață are o valabilitate de 5 ani de la data emiterii”.

Art. 6. – (1) Conform art. 730. alin. (5) din Lege, odată reînnoită, autorizația de punere pe piață este valabilă pe o perioadă nelimitată, caz în care în autorizația de punere pe piață nu se va face nicio mențiune în legătură cu valabilitatea autorizației de punere pe piață.

Art. 7. – (1) La rubrica „Denumire de autorizare” se înscrie denumirea medicamentului împreună cu concentrația și forma farmaceutică.

(2) Conform art. 695, pct. 20 din Lege, denumirea medicamentului „poate să fie o denumire inventată care să nu conducă la confuzii cu denumirea comună ori o denumire comună sau denumire științifică, însoțită de marca sau numele deținătorului autorizației de punere pe piață”;

(3) Concentrația se va exprima conform „Ghidului privind exprimarea concentrației în denumirea comercială a medicamentelor de uz uman” aprobat prin Hotărârea Consiliului științific nr. 11/07.06.2010;

(4) Nu se înscrie simbolul de marcă înregistrată, ®, TM, pentru denumirea inventată a unui medicament;

(5) Forma farmaceutică va fi denumită în acord cu Reglementările în vigoare privitor la termenii standard românești pentru formele farmaceutice, căile de administrare, sistemele de închidere și de administrare, în concordanță cu cei adoptați de Comisia Farmacopeei Europene.

Art. 8. – (1) La rubrica „Compoziție” din autorizația de punere pe piață se înscriu: substanța(e) activă(e) în termeni calitativi și cantitativi și excipientul(ții) în termeni calitativi;

(2) Cantitatea de substanță activă se exprimă pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau unitatea de masă, în funcție de tipul formei farmaceutice;

(3) Pentru substanța(e) activă(e) sub formă de sare, ester, sub forma hidratată etc, se înscrie cantitatea din substanța respectivă și echivalentul în bază anhidră;

(4) Componentele se înscriu utilizând denumirea comună internațională sau denumirea științifică sau denumirea standard comună conform Farmacopeei Europene sau Farmacopeei Române sau unei farmacopei internaționale în care este oficializată componenta respectivă (modul de înscriere a denumirii componentelor va respecta ordinea menționată);

(5) Pentru anumiți excipienți trebuie înscrise specificații referitoare la:

- indexul de culoare (coloranți, de exemplu, E(171))

- granulometrie (de exemplu: lactoză monohidrat 200 mesh);

(6) Pentru anumiți excipienți se admite adăugarea denumirii comerciale, alături de denumirea științifică sau se admite înscrierea denumirii comerciale, dacă o denumire științifică nu este disponibilă (de exemplu, Opadry cod.....; în această situație trebuie explicitat în termeni calitativi compoziția amestecului de filmare).

Art. 9. – La rubrica „Deținător al autorizației de punere pe piață” se înscrie numele complet al deținătorului autorizației de punere pe piață și adresa completă, conform datelor declarate în dosarul de autorizare/reînnoire a autorizației de punere pe piață.

Art. 10. – La rubrica „Fabricant/Fabricanți” din autorizația de punere pe piață se menționează numele și adresa fabricantului/fabricanților responsabil/responsabili cu eliberarea seriei produsului finit, conform datelor declarate în dosarul de autorizare/reînnoire a autorizației de punere pe piață.

Art. 11. - La rubrica „Clasificare ATC” se menționează codul ATC (anatomic-terapeutic-chimic) până la nivelul 5 (substanța chimică), în cazul în care este posibil, din Indexul ATC în vigoare, elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS).

Art. 12. - La rubrica „Mod de eliberare” se bifează căsuța corespunzătoare modului de eliberare a medicamentului.

Art. 13. - La rubrica „Ambalaj” trebuie incluse informații privitoare la ambalajul primar (tipul de ambalaj, natura materialului, sistemul de închidere și de administrare, mărimea ambalajului) și ambalajul secundar;

a) De exemplu:

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC a câte 10 comprimate

b) De exemplu:

Cutie cu un flacon din sticlă brună prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 100 ml sirop și o seringă pentru administrare orală.

Art. 14. - La rubrica „Termen de valabilitate” se indică termenul de valabilitate al medicamentului după ambalarea pentru comercializare (precizat în ani sau în luni, acolo unde nu este posibil de precizat termenul de valabilitate în ani), termenul de valabilitate după prima deschidere (dacă este cazul), termenul de valabilitate după diluare sau reconstituire (dacă este cazul).

Art. 15. – (1) La rubrica „Condiții de păstrare” trebuie precizate condițiile de păstrare ale medicamentului după ambalarea pentru comercializare, după prima deschidere a ambalajului, după diluare sau reconstituire, după cum este cazul;

(2) În autorizația de punere pe piață trebuie menționată declarația principală de păstrare, ca rezultat al evaluării studiilor de stabilitate efectuate pe produsul finit, fără să fie obligatorie menționarea altor declarații de păstrare specifice, relevante pentru prospect și eticheta medicamentului.

Art. 16. – La rubrica „Rezumatul caracteristicilor produsului”, se va menționa, în cazul efectuării studiilor conform Planurilor de investigație pediatrică, „Studiile pediatrice menționate în Rezumatul caracteristicilor produsului la punctul 5.1 Proprietăți farmacodinamice au fost efectuate în conformitate cu planul de investigație pediatrică agreat de Comitetul Pediatric (PDCO) al EMA”.

Art. 17. – Redactarea anexei 1 la autorizația de punere pe piață (prospect) se va face conform art. 769 din Lege, care transpune art. 59 din Directiva 2001/83/CE, cu mențiunea că la rubrica „Fabricant” se înscriu date referitoare la numele și adresa fabricantului(ilor) responsabil(i) de eliberarea seriei produsului finit;

Art. 18. – Redactarea anexei 2 la autorizația de punere pe piață (rezumatul caracteristicilor produsului) se va face conform art. 708 din Lege, care transpune art. 11 din Directiva 2001/83/CE.

Art. 19. – (1) Informațiile menționate în anexa 3 la autorizația de punere pe piață (Informații privind etichetarea) se referă la ambalajul secundar al medicamentelor și la ambalajul primar. Inscriptiionarea ambalajelor secundar și primar se va face conform art. 763, respectiv art. 764 din Lege, care transpun art. 54, respectiv art. 55 din Directiva 2001/83/CE;

(2) În cazul în care denumirea comercială este o denumire inventată, pentru substanța activă se va înscrie denumirea în limba română sau se înscrie denumirea comună internațională (DCI);

(3) În anexa 3 la autorizația de punere pe piață trebuie incluse precizări privind ambalajul primar (de exemplu, blister, etichetă de flacon) și ambalajul secundar (de exemplu: cutie);

(4) Pentru medicamentele eliberate pe bază de prescripție medicală trebuie menționată subcategoria de prescripție medicală, conform HCS nr. 12/07.06.2010;

(5) Pe ambalajele primare mici va apărea marca/sigla deținătorului autorizației de punere pe piață.

Art. 20. – (1) În anexa 4 la autorizația de punere pe piață „Date privind compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului” se înscriu substanța(e) activă(e) și excipientul(ții) în termeni calitativi și cantitativi și se descrie aspectul medicamentului autorizat;

(2) Înscrierea cantităților componentelor se exprimă pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau unitatea de masă, în funcție de tipul formei farmaceutice; de exemplu:

- compoziție calitativă și cantitativă pentru un comprimat (mg)
- compoziție calitativă și cantitativă pentru 5 ml suspensie orală (mg/5 ml)
- compoziție calitativă și cantitativă pentru 1 g unguent (mg/g)
- compoziție calitativă și cantitativă pentru 1000 ml soluție perfuzabilă (g/1000 ml);

(3) Supradozarea componentelor în formulare trebuie explicată (procent, motivul supradozării), dacă informația respectivă a fost menționată în dosarul solicitantului, la rubrica „Compoziție”;

(4) Supraumplerea trebuie explicată, dacă informația respectivă a fost menționată în dosarul solicitantului, la rubrica „Compoziție”;

(5) Atunci când este cazul, se înscriu și componentele utilizate în scop tehnologic, cu explicația (asterisc) „se elimină în timpul fabricației, nu se regăsește/regăsesc în produsul finit”;

(6) La redactarea anexei 4 la autorizația de punere pe piață „Date privind compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului”, se vor respecta cerințele menționate în prezenta anexă, Art. 8., pct. 3-6.

(7) La rubrica „Descrierea medicamentului autorizat” din anexa 4, se va descrie aspectului medicamentului (culoare, marcaje, aspectul medicamentului înainte de reconstituire etc.); de asemenea, se vor furniza informații cu privire la dimensiunea reală a unei formulări solide orale, ca în exemplul următor:

„Comprimat

Comprimate rotunde, plate, cu margini teșite, de culoare albă, cu diametrul de 5 mm, marcate cu „100” pe una dintre fețe”

Art. 21. – (1) În anexa 5 la autorizația de punere pe piață „Date privind fabricația medicamentului” trebuie să fie menționate informații cu privire la toți fabricanții implicați în procesul de fabricație a produsului finit, inclusiv la fabricantul/fabricanții substanței/substanțelor active;

(2) Dacă în procesul de fabricație a unui medicament este implicat un singur fabricant pentru totalitatea procesului de fabricație/eliberarea seriei, în anexa 5 la autorizația de punere pe piață se va înscrie numele acelui fabricant, urmat de adresa locului de fabricație;

(3) Dacă în procesul de fabricație a unui medicament sunt implicați mai mulți fabricanți, în anexa 5 la autorizația de punere pe piață se vor înscrie numele tuturor fabricanților implicați, cu specificarea adresei locului de fabricație și cu indicarea operațiunilor efectuate (obținerea substanței/substanțelor active, produsului vrac, ambalarea primară, ambalarea secundară, testarea seriilor, eliberarea seriilor);

(4) Dacă pentru efectuarea unor etape de fabricație sunt implicați mai mulți fabricanți, în anexa 5 la autorizația de punere pe piață trebuie inclusă specificarea „loc de fabricație alternativ”.

Art. 22. – Numărul autorizației de punere pe piață se compune din 3 grupuri de cifre, care reprezintă:

- numărul autorizației de punere pe piață;
- anul emiterii autorizației de punere pe piață;
- numărul corespunzător mărimilor de ambalaj și/sau formelor de prezentare autorizate, codificate de maniera 01-02...

Art. 23. – Forma farmaceutică, ambalajul primar, sistemul de închidere și de administrare vor fi denumite în acord cu Reglementările în vigoare privitor la termenii standard românești pentru formele farmaceutice, căile de administrare, sistemele de închidere și de administrare, în concordanță cu cei adoptați de Comisia Farmacopeei Europene.

ANEXA II

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ

Agencia Națională a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, înființată în baza OUG 72/2010 privind reorganizarea unor instituții din domeniul sanitar, precum și pentru modificarea unor acte normative din domeniul sănătății, în baza art. 4 alin. 2 lit. b) din Hotărârea Guvernului nr. 734/2010 privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale a Medicamentului și Dispozitivelor Medicale, în baza Art. 700, alin. (1) și <art. 702 alin. (4)>, <art. 704 alin. (1) și (2)>, <art. 704 alin. (3)>, <art. 704 alin. (4)>, <art. 705>, <art. 706>, <art. 707>, <art. 710>, <art. 714>, <art. 730 alin. (2)>, <art. 730 alin. (5)>, <art. 736 alin. (2)>, <art. 736 alin. (3)> sau <art. 736 alin. (4)> din Legea nr. 95/28.04.2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII Medicamentul și în baza documentației prezentate, decide autorizarea în România a medicamentului:

Denumire de autorizare

{Denumirea medicamentului, concentrația, forma farmaceutică}

Compoziție

{Se înscriu: substanța(ele) activă(e) în termeni calitativi și cantitativi și excipientul(ții) în termeni calitativi}

{Cantitatea de substanță activă se exprimă pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau unitatea de masă, în funcție de tipul formei farmaceutice}

Deținător al autorizației de punere pe piață

{Numele și adresa complete}

Fabricant/Fabricanți responsabil/responsabili de eliberarea seriei de produs finit

{Numele și adresa complete}

Clasificare ATC{Codul ATC (anatomic-terapeutic-chimic) până la nivelul 5 (substanța chimică),
în cazul în care este posibil}**Mod de eliberare**<☒ **cu prescripție medicală**☐ fără prescripție medicală>

sau

<☐ cu prescripție medicală☒ **fără prescripție medicală**>**Ambalaj**{Ambalajul primar (tipul de ambalaj, natura materialului, sistemul de închidere și
de administrare, mărimea ambalajului) și ambalajul secundar}**Termen de valabilitate**{Termenul de valabilitate a medicamentului după ambalarea pentru
comercializare exprimat X luni/an/ani}

{Termenul de valabilitate după prima deschidere}

{Termenul de valabilitate după diluare sau reconstituire}

Condiții de păstrare

{Condițiile de păstrare a medicamentului după ambalarea pentru comercializare}

{Condițiile de păstrare a medicamentului după prima deschidere a ambalajului}

{Condițiile de păstrare a medicamentului după diluare sau reconstituire}

Prospect**Conform Anexei 1****Rezumatul caracteristicilor produsului****Conform Anexei 2**<Studiile pediatrice menționate în Rezumatul caracteristicilor produsului la au
fost efectuate în conformitate cu planul de investigație pediatrică agreat de
Comitetul Pediatric (PDCO) al EMA>**Informații privind etichetarea****Conform Anexei 3**

Date privind compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului
Conform Anexei 4

Date privind fabricația medicamentului
Conform Anexei 5

Numărul autorizației de punere pe piață
{NNNN/AAAA/01-02-..... }

Orice modificare a datelor din autorizația de punere pe piață și din anexe sau a datelor din documentația de autorizare trebuie să fie adusă la cunoștința Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, în conformitate cu legislația în vigoare.
<Această autorizație de punere pe piață are o valabilitate de 5 ani de la data emiterii.>

PREȘEDINTE

{ZZ.LL.AAAA}

ANEXA II

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. NNNN/AAAA/01-02-

Anexa 1
Prospect

PROSPECT: INFORMAȚII PENTRU UTILIZATOR

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

<Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe <să luați> <să utilizați> acest medicament.

- 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 pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași simptome cu ale dumneavoastră.>
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse se agravează sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți <medicului dumneavoastră ><sau> <farmacistului>.>

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect, deoarece el conține informații importante pentru dumneavoastră.

Acest medicament este disponibil fără prescripție medicală. Cu toate acestea, este necesar să <luați> <utilizați> X cu atenție, pentru a obține cele mai bune rezultate.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.

- Întrebați farmacistul dacă aveți nevoie de mai multe informații sau sfaturi.
- Trebuie să vă prezentați la medic dacă simptomele dumneavoastră se înrăutățesc sau nu se îmbunătățesc <după {numărul de} zile.>
- Dacă vreuna dintre reacțiile adverse devine gravă sau dacă observați orice reacție adversă nementionată în acest prospect, vă rugăm să-i spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.>

În acest prospect găsiți:

1. Ce este X și pentru ce se utilizează
2. Înainte să <luați> <utilizați> X
3. Cum să <luați> <utilizați> X
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează X
6. Informații suplimentare

1. CE ESTE X ȘI PENTRU CE SE UTILIZEAZĂ

<Acest medicament este utilizat numai pentru diagnostic.>

2. ÎNAINTE SĂ <LUAȚI> <UTILIZAȚI> X

Nu <luați> <utilizați> X

- <dacă sunteți alergic (hipersensibil) la {substanța(ele) activă(e)} sau la oricare dintre celelalte componente ale X.>
- <dacă>

Aveți grijă deosebită când utilizați X

- <dacă dumneavoastră...>
- <când...>
- <Înainte de tratamentul cu X, ...>

<Folosirea> <Utilizarea> altor medicamente

<Vă rugăm să spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> dacă luați sau ați luat recent orice alte medicamente, inclusiv dintre medicamentele eliberate fără prescripție medicală.>

<Folosirea> <Utilizarea> X împreună cu alimente și băuturi

Sarcina și alăptarea

<Adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului> pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.>

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

<Nu conduceți vehicule <deoarece...>.>

<Nu folosiți utilaje.>

Informații importante privind unele componente ale X

3. CUM SĂ <LUAȚI> <UTILIZAȚI> X

<Luați> <utilizați> <întotdeauna X exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu <medicul dumneavoastră> <sau> <cu farmacistul> dacă nu sunteți sigur.> <Doza uzuală este de ...>

<Utilizarea la copii>

Dacă <ați luat> <ați utilizat> mai mult X decât trebuie

Dacă ați uitat 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 produs, adresați-vă <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.>

4. REACȚII ADVERSE POSIBILE

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

Dacă vreuna dintre reacțiile adverse se agravează sau dacă observați orice reacție adversă nemenționată în acest prospect, vă rugăm să spuneți <medicului dumneavoastră> <sau> <farmacistului>.

5. CUM SE PĂSTREAZĂ X

[Pentru termenii care trebuie utilizați privind condițiile de păstrare, a se vedea Anexa III din HCS Nr. 21/27.11.2009]

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

Nu utilizați X 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.>

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

<Medicamentele nu trebuie aruncate pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să eliminați medicamentele care nu vă mai sunt necesare. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.>

6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Ce conține X

- Substanța(e) activă(e) este(sunt) ...
- Celălalt(celelalte) component(e) 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 despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:>

Acest prospect a fost aprobat în {LL/AAAA}.

<----->

<Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și profesioniștilor din domeniul sănătății:>>

ANEXA II

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. NNNN/AAAA/01-02-

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

<Excipient(ți):>

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>

<Comprimatul poate fi divizat în două părți 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 subgrupuri, de exemplu greutate, adolescență, sex} nu <a fost> <au fost> <încă> stabilită(e).>

<Nu există date disponibile.>

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

<{X} nu trebuie utilizat la copii cu vârsta {cuprinsă între x și y} <ani> <luni> {sau orice alte subgrupuri, de exemplu greutate, adolescență, sex}, din cauza unei probleme(problemelor) legate de <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 subgrupuri, de exemplu greutate, adolescență, sex} <în indicația...>

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

Mod de administrare

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

<Pentru instrucțiuni privind <reconstituire> <diluarea> medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.>

4.3 Contraindicații

<Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e) sau la oricare dintre excipienți <sau {numele rezidului (urilor)}>.>

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

<Copii și adolescenți>

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 din HCS Nr. .../2009]

<Femei aflate la vârsta fertilă>

<Contracepția la bărbați și femei>

<Sarcina>
<Alăptarea>
<Fertilitatea>

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

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

<Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.>

<Nu sunt relevante.>

4.8 Reacții adverse

[Pentru terminologia MedDRA care trebuie utilizată, a se vedea Anexa II din HCS Nr. 21/27.11.2009]

<Copii și adolescenți>

4.9 Supradozaj

<Copii și adolescenți>

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

<Copii și adolescenți>

5.3 Date preclinice de siguranță

<Datele nonclinice nu au evidențiat nici un 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 nonclinice 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 asupra mediului (ERM)>

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

6.2 Incompatibilități

<Nu este cazul.>

<În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.>

<Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

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 privind condițiile de păstrare, a se vedea Anexa III din HCS Nr. 21/27.11.2009]

<Pentru condițiile de păstrare ale medicamentelor <reconstituite> <diluate>, vezi pct. 6.3.>

6.5 Natura și conținutul ambalajului <și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare>

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

<Fără cerințe speciale.>

<Orice produs 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

<{ZZ/LL/AAAA}> <{ZZ luna AAAA}>

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{LL/AAAA}

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

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

ANEXA II**AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. NNNN/AAAA/01-02-***Anexa 3***Informații privind etichetarea****INFORMAȚII PRIVIND ETICHETAREA****INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE <AMBALAJUL SECUNDAR> <ȘI>
<AMBALAJUL PRIMAR>****{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}
{Substanța(e) 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 ÎNDEMÂNA ȘI VEDEREA COPIILOR**

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT)
NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea Anexa IV din HCS Nr. 21/27.11.2009]

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

[Pentru termenii care trebuie utilizați privind condițiile de păstrare, a se vedea Anexa III din HCS Nr. 21/27.11.2009]

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 AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13. SERIA DE FABRICAȚIE

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea Anexa IV din HCS Nr. 21/27.11.2009]

14. CLASIFICARE PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

[Expresiile utilizate pentru subclasificarea pentru eliberare a medicamentelor sunt stabilite prin HCS Nr. 12/07.06.2010, după cum urmează]

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

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII 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)}

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

{Numele}

3. DATA DE EXPIRARE

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea Anexa IV din HCS Nr. 21/27.11.2009]

4. SERIA DE FABRICAȚIE

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea Anexa IV din HCS Nr. 21/27.11.2009]

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

{NATURA/TIPUL AMBALAJULUI}

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

{Numele (inventat) concentrația forma farmaceutică}

{Substanța(e) activă(e)}

{Calea de administrare}

2. MODUL DE ADMINISTRARE**3. DATA DE EXPIRARE**

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea Anexa IV din HCS Nr. 21/27.11.2009]

4. SERIA DE FABRICAȚIE

[Pentru termenii care trebuie utilizați referitor la numărul seriei de fabricație și data de expirare, a se vedea Anexa IV din HCS Nr. 21/27.11.2009]

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

[Marca/sigla deținătorului autorizației de punere pe piață]

ANEXA II

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. NNNN/AAAA/01-02-....	<i>Anexa 4</i>
Date privind compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului	

{Denumirea medicamentului concentrația forma farmaceutică}
{substanța/substanțele active}

Compoziție calitativă și cantitativă

{Se înscriu: substanța(ele) activă(e) și excipientul(ții) în termeni calitativi și cantitativi}
{Cantitatea de substanță activă se exprimă pe unitatea de doză, pe unitatea de volum sau unitatea de masă, în funcție de tipul formei farmaceutice}
{Se înscriu și componentele utilizate în scop tehnologic, cu explicația (asterisc) „se elimină în timpul fabricației, nu se regăsește/regăsesc în produsul finit”}

Descrierea medicamentului autorizat

{Descrierea aspectului medicamentului (culoare, marcaje, aspectul medicamentului înainte de reconstituire etc.), cuprinzând și informații cu privire la dimensiunea reală a unei formulări solide orale}

ANEXA II

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. NNNN/AAAA/01-02-.....	<i>Anexa 5</i>
Date privind fabricația medicamentului	

{DENUMIREA MEDICAMENTULUI concentrația forma farmaceutică}
{substanța/substanțele active}

Fabricantul/Fabricanții substanței/substanțelor active

{Numele și adresa complete}

<Fabricantul/Fabricanții implicat/implicați în fabricația produsului vrac>

<Fabricantul/Fabricanții implicat/implicați în ambalarea <primară> <și> <secundară>

<Fabricantul/Fabricanții implicat/implicați în testarea seriei>

<Fabricantul/fabricanții implicat/implicați în eliberarea seriei produsului finit>

{Numele și adresa complete}

HOTĂRÂREA**Nr. 22/03.09.2010**

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

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - Se aprobă Ghidul detaliat referitor la 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, conform anexelor care fac parte integrantă din prezenta hotărâre.

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Consiliului științific al ANM nr. 49/15.12.2006 referitoare la aprobarea Ghidului 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 în România și Hotărârea Consiliului științific al ANM nr. 27/28.09.2007 referitoare la aprobarea modificării Anexei Hotărârii Consiliului științific nr. 49/15.09.2006 referitoare la aprobarea Ghidului 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 în România.

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

**Ghidul
detaliat referitor la 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**

**CAPITOLUL I
Introducere**

Art. 1. - Prezentul ghid este o traducere în limba română și o adaptare a Comunicatului Comisiei Europene (CE) (2010/C 82/01), referitor la cererea de autorizare a unui studiu clinic cu un medicament de uz uman, adresată autorității competente, notificarea unor modificări importante și declararea închiderii unui studiu clinic.

I.1 Baza legală

Art. 2. - În art. 44 din Ordinul ministrului sănătății publice (OMSP) nr. 904/2006 pentru aprobarea Reglementărilor privind implementarea Regulilor de bună practică în desfășurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman, care transpune art. 9(8) al Directivei 2001/20/CE¹, se prevede publicarea de către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) a unor ghiduri detaliate cu privire la:

a) formularul și conținutul unei cereri valide de autorizare a unui studiu clinic efectuat cu medicamente de uz uman către autoritatea competentă a Statului membru în care sponsorul intenționează să efectueze studiul clinic, precum și la documentația care trebuie prezentată în sprijinul acestei cereri, care trebuie să justifice calitatea și fabricația medicamentului pentru investigație clinică (MIC), testele toxicologice și farmacologice, protocolul și informațiile clinice referitoare la MIC, inclusiv broșura investigatorului;

b) prezentarea și conținutul unui amendament propus la care se face referire în Articolul 45(a) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 10(a) al Directivei 2001/20/CE, privitor la amendamentele importante aduse protocolului;

c) declararea închiderii studiului clinic.

Art. 3. – (1) În ceea ce privește comisia de etică, acestea i se aplică prevederile ghidului numai în măsura în care prevederile OMSP nr. 904/2006, care transpune Directiva 2001/20/CE, sunt identice pentru autoritatea națională competentă și comisia de etică; aceasta înseamnă că următoarele secțiuni se aplică totodată și comisiei de etică:

- Aspectele procedurale ale notificării „amendamentelor importante” (vezi subcapitolele III.1 – III.3 și III.5 – III.8)
- Declararea închiderii unui studiu clinic (vezi Capitolul IV) din prezentul ghid.

(2) Privitor la celelalte aspecte, se face referire la recomandările separate bazate pe prevederile capitolului X (Ghiduri detaliate) al OMSP 904/2006.

Art. 4. – (1) Conform prevederilor art. 3 (1) al Directivei 2001/20/CE, prevederile naționale privitoare la studiile clinice trebuie să se conformeze procedurilor și termenelor stabilite prin această Directivă cu referire la procedurile și termenele de autorizare a unui studiu clinic, notificarea unui amendament important și declararea închiderii unui studiu clinic, documentul de față oferind recomandări în această privință.

(2) În aplicarea prevederilor OMSP nr. 904/2006, care transpune Directiva 2001/20/CE, la solicitarea autorizării unui studiu clinic, notificarea unor amendamente importante și declararea

¹ OJ L 121, 1.5.2001, p. 34.

închiderii unui studiu clinic în Uniunea Europeană (UE), Statele membre, statele membre ale Spațiului Economic European (SEE)² și solicitanții trebuie să țină cont de aceste recomandări.

I.2 Domeniu de aplicare

Art. 5. – (1) Prezentul ghid se aplică cererilor de autorizare a unui studiu clinic, amendamentelor și declarației de închiderii a unui studiu clinic din domeniul de aplicare al OMSP nr. 904/2006; domeniul de aplicare se referă la toate studiile clinice conform definiției acestora din art. 21(a), Capitolul IV „Definiții” al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 2(a) al Directivei 2001/20/CE.

(2) În ceea ce privește termenul „medicamente”, acesta se referă la medicamentele de uz uman conform definiției prevăzute la art. 695(1) al Legii nr. 95/2006, Titlul XVII – Medicamentul³, care transpune art. 1(2) al Directivei 2001/83/CE; acestea includ medicamentele la care acțiunea farmacologică, imunologică sau metabolică este încă nesigură și se află în cercetare.

Art. 6. - Aceasta se referă și la medicamentele menționate în mod specific de legea europeană cu privire la produsele farmaceutice, precum medicamentele pentru terapii avansate⁴ sau medicamentele derivate din sânge sau plasmă umană, conform definiției de la articolul 1(9) al Legii nr. 95/2006, Titlul XVII – Medicamentul, care transpune articolul 1(10) al Directivei 2001/83/CE.

Art. 7. - OMSP nr. 904/2006 se aplică și studiilor clinice intervenționale cu medicamente pentru populația pediatrică și studiilor clinice intervenționale cu medicamente preparate sau reconstituite în cadrul unei farmacii (de spital) și destinate furnizării directe către participanții la studiul clinic.

Art. 8. - Excepțiile la care se face mențiune în art. 697 al Legii nr. 95/2006, Titlul XVII – Medicamentul, care transpune art. 3 al Directivei 2001/83/CE, nu sunt relevante în ceea ce privește domeniul de aplicare a OMSP nr. 904/2006 și prezentului ghid.

Art. 9. - Prevederile OMSP nr. 904/2006, nu se aplică:

- dispozitivelor medicale, dispozitivelor medicale active implantabile și dispozitivelor medicale de diagnostic *in vitro*, conform definiției din legislația Comunitară^{5,6,7},
- produselor cosmetice, așa cum sunt acestea definite în legislația Comunitară⁸,
- alimentelor, conform definiției din legislația Comunitară⁹.

Art. 10. - Pentru delimitarea acestor domenii legislative sectoriale (precum medicament/aliment, medicament/produs cosmetic, medicament/dispozitiv medical), se aplică

² În scopurile prezentului document, în lipsa unor specificări contrarii, referințele la UE, Statele membre UE, sau Statele membre trebuie înțelese ca incluzând țările SEE sau pe cele aflate sub contract cu SEE.

³ OJ L 311, 28.11.2001, p. 67.

⁴ Conform definiției din Articolul 2(1)(a) al Regulamentului (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului din 13 noiembrie 2007 privind medicamentele pentru terapie avansată și de modificare a Directivei 2001/83/CE și a Regulamentului (CE) nr. 726/2004 (OJ L 324, 10.12.2007, p. 121) (numit în cele ce urmează Regulamentul (CE) nr. 1394/2007).

⁵ Directiva 93/42/CEE din 14 iunie 1993, referitoare la dispozitivele medicale (OJ L 169, 12.7.1993, p. 1).

⁶ Directiva 90/385/CEE din 20 iunie 1990 cu privire la armonizarea legislativă în Statele membre privitor la dispozitivele medicale implantabile active (OJ L 189, 20.7.1990, p. 17)

⁷ Directiva 98/79/CE a Parlamentului European și a Consiliului European din 27 octombrie 1998 referitoare la dispozitivele medicale pentru diagnostic *in vitro* (OJ L 331, 7.12.1998, p. 1)

⁸ Directiva 76/768/CEE din 27 iulie 1976 cu privire la armonizarea legislativă în Statele membre privitor la produsele cosmetice (OJ L 262, 27.9.1976, p. 169)

⁹ Regulamentul (CE) nr. 178/2002 al Parlamentului European și al Consiliului din 28 ianuarie 2002 care stabilește principiile și cerințele generale în domeniul legislației referitoare la alimente și de înființare a unei Autorități Europene pentru Siguranța Alimentelor precum și de stabilire a procedurilor în domeniul siguranței alimentare, versiunea consolidată (OJ L 31, 1.2.2002, p. 1)

criteriile stabilite în legislația cazuistică a Curții Europene de Justiție și se face referire la ghidurile relevante¹⁰.

I.3 Definiții

Art. 11. – (1) Definițiile stabilite de OMSP nr. 904/2006, normele de implementare a acestuia și documentele relevante cu caracter de recomandare se aplică și în cadrul prezentului Ghid.

(2) În ceea ce privește normele de implementare, în următoarele documente se găsesc definiții suplimentare utile:

- Ghidul privind utilizarea în studii clinice a medicamentelor pentru investigație clinică și a altor medicamente aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 7/26.06.2009;
- Anexa 13 la Ghidul privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman (aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 23/03.09.2010) – Fabricația medicamentelor pentru investigație clinică;
- Recomandările Comisiei Europene privitoare la farmacovigilență în domeniul medicamentelor de uz uman (cu privire la termenul „studiu clinic nonintervențional”);
- Document cu întrebări și răspunsuri referitoare la Directiva 2001/20/CE.

Art. 12. – (1) În scopurile prezentului ghid, termenul „State membre interesate” se referă la Statul membru în care se intenționează efectuarea studiului clinic în cauză.

(2) În cazul unui studiu clinic anume, pot exista mai multe State membre interesate (studii clinice multinaționale).

(3) Termenul „țări ICH” se referă la o țară terță participantă la Conferința Internațională pentru Armonizarea Cerințelor Tehnice în vederea Autorizării Medicamentelor de Uz Uman, cu alte cuvinte Japonia și Statele Unite ale Americii.

CAPITOLUL II.

Cererea de autorizare a unui studiu clinic

II.1 Aspecte procedurale

II.1.1. Baza legală

Art. 13. - Articolele 36(1) și 37 al OMSP nr. 904/2006 care transpun art. 9 alin. (1), al doilea subparagraf, și alin. (2) al Directivei 2001/20/CE conțin următoarele prevederi: „Sponsorul nu poate începe un studiu clinic decât după emiterea unei opinii favorabile de către comisia de etică și dacă ANMDM nu a transmis sponsorului obiecții motivate”, precum și „Înainte de începerea oricărui studiu clinic, sponsorul este obligat să prezinte ANMDM o cerere de autorizare într-o formă corectă și corespunzătoare, prin care să își exprime intenția de a desfășura studiul clinic”¹¹.

II.1.2 Cererea de autorizare, termenele aplicabile, autorizarea tacită

Art. 14. - Solicitantul înaintează o cerere de autorizare a unui studiu clinic către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

Art. 15. - În conformitate cu art. 39(1) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 9(4) al Directivei 2001/20/CE, examinarea unei cereri de autorizare în formă corectă și corespunzătoare de către ANMDM, trebuie să fie terminată cât mai repede posibil, fără a depăși 60 de zile calendaristice.

¹⁰cf., de exemplu, http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/cosmetics/cosmetic-products/borderline-products/index_en.htm

¹¹ De asemenea, conform considerentului 11 al Directivei 2001/20/CE: “Ca regulă generală, autorizarea trebuie să fie implicită, cu alte cuvinte dacă opinia comisiei de etică a fost favorabilă și autoritatea competentă nu a avut obiecții în perioada de timp stabilită, studiul clinic ar trebui să poată începe.”

Art. 16. – (1) Perioada de 60 de zile calendaristice cuprinde și validarea cererii de autorizare.

(2) Ziua 0 este ziua confirmării plății.

(3) Dacă cererea este validă, iar până la Ziua 60 nu au apărut niciun fel de motive care să justifice neacceptarea acesteia, studiul clinic este autorizat de către ANMDM (autorizare tacită)¹².

Art. 17. – (1) Cu toate acestea, în art. 40, 41 și 42 al OMSP nr. 904/2006, care transpun art. 9(4), (5) și (6) ale Directivei 2001/20/CE, se stabilesc excepții importante privitoare la termenele regulamentare și autorizarea tacită în cazul anumitor medicamente, printre care medicamentele ale căror substanțe active sunt produse biologice de origine umană sau animală ori care conțin componente biologice de origine umană sau animală ori a căror fabricație necesită asemenea componente.

(2) De asemenea, excepțiile se aplică și în cazul medicamentelor pentru terapie genică, terapie celulară somatică, inclusiv pentru terapie celulară xenogenică, precum și tuturor medicamentelor care conțin organisme modificate genetic.

II.1.3 Domeniul de aplicabilitate a autorizației

Art. 18. - Autorizația emisă de ANMDM pentru desfășurarea unui studiu clinic este valabilă pentru studiile clinice efectuate în România și nu trebuie considerată drept recomandare științifică cu privire la programul de dezvoltare a medicamentului pentru investigație clinică (MIC) testat.

II.1.4 Rezoluția cererii de autorizare

II.1.4.1 Cererea nu este validă

Art. 19. - În situația în care o cerere nu este validă, ANMDM informează solicitantul cu privire la acest lucru în primele 10 zile ale perioadei prevăzute la art. 15, cu precizarea motivelor care au condus la această decizie.

II.1.4.2 Modificări ale documentației depuse, pe parcursul perioadei de evaluare

Art. 20. - În urma înaintării unei cereri de autorizare, documentația depusă poate fi modificată, lucru care se poate produce în una din următoarele condiții:

- în urma informării de către ANMDM referitor la lipsa de validitate a cererii (vezi II.1.4.1 „Cererea nu este validă”), în care caz termenul prevăzut de art. 39(1) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 9(4) al Directivei 2001/20/CE, începe din nou o dată cu depunerea unei cereri valide;

- la inițiativa solicitantului, în practică, acesta putând dori modificarea documentației depuse, ca o consecință a motivelor formulate în justificarea neacceptării cererii de către autoritatea competentă a altui Stat membru sau țării terțe interesate, în cazul în care solicitantul dorește să se asigure că documentația depusă în toate Statele membre/țări terțe este identică; în astfel de situații, perioada stabilită la Art. 39(1) al OMSP nr. 904/2006 care transpune art. 9(4) al Directivei 2001/20/CE, începe din nou, sau

- în urma anunțării motivelor de neacceptare de către ANMDM, situație în care se aplică prevederile art. 38 al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 9(3) al Directivei 2001/20/CE.

II.1.4.3 Retrageri ale cererii de autorizare

Art. 21. – (1) În situații neprevăzute sau la apariția de informații suplimentare, poate fi necesară retragerea cererii de autorizare de către solicitant înainte ca ANMDM să decidă asupra autorizării.

(2) Solicitantul trebuie să informeze ANMDM imediat cu privire la intenția de retragere a cererii, mai întâi prin fax sau e-mail, cu precizarea numărului EudraCT și a altor date de identificare a studiului.

¹² Pe parcursul întregului document se va utiliza termenul „autorizare”

(3) Din motive de trasabilitate, în cazul în care primul anunț se face prin telefon, acesta trebuie urmat de un fax sau e-mail.

(4) Anunțul inițial trebuie urmat cât se poate de curând de o adresă oficială de retragere, în care să se facă o scurtă prezentare a motivelor acestei decizii.

Art. 22. – (1) Dacă solicitantul dorește să depună din nou cererea, acesta trebuie să menționeze în scrisoarea de intenție faptul că cererea este o redepunere (scrisoare de redepunere), indicând acest lucru și în spațiul special dedicat din formularul de cerere.

(2) În acest scop, se utilizează numărul EudraCT inițial, după care se plasează o literă, astfel: *A* pentru prima redepunere, *B* pentru a doua etc.

II.1.5 Interfața cu alte reglementări în vigoare

Art. 23. - Solicitantul trebuie să redacteze cererea astfel încât să respecte și celelalte reglementări în vigoare referitoare la studii clinice cu MIC, atunci când este cazul; de exemplu, dacă MIC este un organism modificat genetic (OMG) poate fi necesară obținerea permisiunii de utilizare controlată sau de eliberare voluntară în mediul înconjurător, conform Directivei 90/219/CE¹³ și/sau Directivei 2001/18/CE¹⁴, din partea Agenției Naționale pentru Protecția Mediului

II.1.6 Alte aspecte

Art. 24. – Dosarul de autorizare ar trebui înaintat numai în format electronic, prin intermediul sistemului telematic (dacă este disponibil la nivel național), e-mail sau CD transmis prin poștă, cu excepția scrisorii de intenție, semnată, care va fi transmisă în format tipărit.

Art. 25. - Conform recomandărilor Comisiei Europene, ANMDM poate accepta limba engleză în comunicarea cu solicitantul și în documentația care nu se adresează participanților la studiu, cum este cazul documentației științifice.

II.2 Alocarea numărului EudraCT

Art. 26. – (1) Înainte de a depune cererea la ANMDM, sponsorul trebuie să obțină un număr EudraCT unic din baza de date EudraCT¹⁵, prin procedura descrisă în versiunea curentă a Ghidului privind baza de date europeană pentru studii clinice EudraCT¹⁶; acest număr va identifica protocolul unui studiu indiferent dacă acesta se desfășoară într-un singur loc sau în mai multe, în unul sau mai multe State membre.

(2) Pentru obținerea automată a numărului EudraCT din baza de date, solicitantul trebuie să furnizeze anumite informații¹⁷.

II.3 Scrisoarea de intenție

Art. 27. - Împreună cu cererea, solicitantul trebuie să înainteze și o scrisoare de intenție semnată; în antetul acesteia trebuie inclus numărul EudraCT și numărul dat protocolului de către sponsor, dacă este disponibil, împreună cu denumirea studiului.

Art. 28. - Textul scrisorii de intenție trebuie să atragă atenția asupra caracteristicilor speciale ale studiului.

Art. 29. - Cu toate acestea, în scrisoarea de intenție nu este necesară reproducerea informației conținute deja în formularul de cerere de autorizare a studiului clinic, cu următoarele excepții:

- caracteristicile specifice ale grupelor de populație incluse în studiu, precum participanții incapabili să-și exprime consimțământul în cunoștință de cauză sau minorii;
- dacă studiul presupune sau nu prima administrare la om a unei substanțe active noi;

¹³ OJ L 117, 8.5.1990, p. 1.

¹⁴ OJ L 106, 17.4.2001, p. 1.

¹⁵ <https://eudract.ema.europa.eu/>

¹⁶ EudraLex, Volumul 10; http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

¹⁷ Trebuie avut în vedere faptul că studiile clinice la copii incluse într-un PIP agreat și efectuate într-o țară terță trebuie, de asemenea, înregistrat în EudraCT (conform punctului 2.2.1. al Comunicatului Comisiei Europene 2009/C28/01).

- existența unei opinii științifice în legătură cu studiul sau cu MIC provenite de la Agenția Europeană a Medicamentului (EMA), ANMDM sau Autoritatea Competentă a oricărui stat membru sau țară terță, și

- dacă studiul face parte sau se intenționează să facă parte dintr-un Plan de Investigație Pediatrică (PIP), conform prevederilor din Titlul II, Capitolul 3 al Regulamentului CE nr. 1901/2006 privitor la medicamentele de uz pediatric¹⁸; în cazul în care EMA a emis deja o Decizie privitoare la PIP-ul respectiv, scrisoarea de intenție trebuie să specifice adresa de web la care poate fi găsită decizia în cauză pe website-ul EMA (vezi și subcapitolul II.9).

Art. 30. - În scrisoarea de intenție trebuie evidențiat dacă MIC sau medicamentul noninvestigațional (MNI) este un narcotic sau psihotrop.

Art. 31. - Solicitantul trebuie să indice locul din dosarul de autorizare în care se găsește informația relevantă.

Art. 32. - În vederea evaluării posibilității ca o reacție adversă să fie o reacție adversă gravă neașteptată suspectată (RAGNS), în scrisoarea de intenție, solicitantul trebuie să indice cu precizie locul din dosarul de autorizare în care se găsește informația referitoare la siguranță.

Art. 33. - În cazul unei scrisori de redepunere (vezi secțiunea II.1.4.3 Retrageri ale cererii de autorizare), solicitantul trebuie să evidențieze modificările față de depunerea anterioară.

II.4 Formularul de cerere pentru autorizarea desfășurării unui studiu clinic

Art. 34. - Pentru studiile clinice din domeniul de aplicare a OMSP nr. 904/2006, există un formular unic european de cerere de autorizare, disponibil în Volumul 10 al Eudralex, Regulile care guvernează medicamentele în Uniunea Europeană¹⁹.

Art. 35. - Unele informații din formular, cum sunt persoana de contact a solicitantului și numele investigatorilor, sunt relevante numai pentru un singur Stat membru.

Art. 36. - Semnătura solicitantului confirmă faptul că sponsorul își asumă răspunderea privind faptul că:

- informațiile furnizate sunt complete;
- documentele anexate conțin o prezentare completă și corectă a informațiilor disponibile;
- studiul clinic se va desfășura conform protocolului;
- studiul clinic se va desfășura în conformitate cu legislația aplicabilă; de asemenea, RAGNS și informațiile referitoare la rezultate vor fi raportate în conformitate cu legislația aplicabilă.

Art. 37. - Dacă formularul se depune în format tipărit (vezi secțiunea II.1.6), solicitantul trebuie să salveze informația conținută în formularul complet de cerere sub formă de document electronic în format XML și să depună un exemplar în format electronic al acestui document XML pe un CD.

Art. 38. - Mai multe informații referitoare la formularul de cerere de autorizare a desfășurării unui studiu clinic și modalitatea de completare a acestuia sunt disponibile în versiunea curentă a următoarelor documente:

- Ghid detaliat privitor la baza de date europeană pentru studii clinice²⁰,
- Manual Utilizatorului EudraCT²¹
- Întrebări frecvente referitoare la EudraCT²².

Art. 39. - În plus, în cadrul EMA funcționează un birou care oferă sprijin solicitanților care au nelămuriri legate de EudraCT²³.

¹⁸ OJ L 378, 27.11.2006, p. 1.

¹⁹ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

²⁰ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

²¹ <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

²² <http://eudract.ema.europa.eu/document.html>

²³ EudraCT Helpdesk, e-mail: eudract@ema.europa.eu; Tel. +44 2075237523; Fax +44 2074188669.

Art. 40. - (1) În cererea de autorizare a desfășurării unui studiu clinic există anumite informații care, după introducerea acestora în EudraCT de către ANMDM, vor fi puse la dispoziția publicului.

(2) Aceasta se realizează prin completarea anumitor câmpuri de informații conținute în baza de date publică EudraCT în conformitate cu recomandările publicate de către Comisia Europeană.

II.5 Protocolul

Art. 41. - Conform art. 21(h) din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 2(h) al Directivei 2001/20/CE, protocolul este un „document care descrie obiectivul/obiectivele, proiectul, metodologia, aspectele statistice și organizarea studiului”.

Art. 42. - Protocolul trebuie să fie identificat prin titlu, numărul de cod dat de sponsor, specific pentru toate versiunile acestuia (dacă există), un număr și o dată a versiunii care vor fi actualizate prin includerea amendamentelor, precum și printr-un titlu scurt sau denumire prescurtată care i-au fost atribuite.

Art. 43. - În ceea ce privește conținutul și formatul protocolului, există referiri în Capitolul VII al Ghidului privind Buna Practică în Studiul Clinic aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 39/2006, care transpune secțiunea 6 a ghidului CPMP/ICH/135/95²⁴ amendat în 2002. Protocolul trebuie să cuprindă în special următoarele:

- o definiție clară și lipsită de ambiguități a încheierii studiului în cauză, în cele mai multe cazuri, aceasta fiind data ultimei vizite a ultimului pacient participant la studiu; excepțiile de la această prevedere trebuie justificate în protocol;

- o descriere a planului de asigurare a oricărei îngrijiri suplimentare a subiecților odată încheiată participarea acestora la studiu, în situația în care aceasta diferă de cea din practica curentă pentru condiția patologică a subiectului.

Art. 44. - Protocolul trebuie să facă referire clară la sub-studiile care se desfășoară în toate locurile de investigație sau numai în anumite locuri.

Art. 45. - (1) Protocolul trebuie să conțină și informații relevante pentru evaluarea studiului clinic de către Comisia de etică.

(2) În acest scop, protocolul trebuie să cuprindă următoarele informații:

- un comentariu referitor la relevanța studiului clinic și a proiectului acestuia, în vederea evaluării conform art. 28 (3) lit. a) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 6(3) lit. a) al Directivei 2001/20/CE;

- o evaluare atât a beneficiilor anticipate, cât și a riscurilor, așa cum este prevăzut în art. 23 lit. a) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 6(3) lit. b) al Directivei 2001/20/CE;

- justificarea includerii în studiu a persoanelor incapabile să își exprime consimțământul în cunoștință de cauză sau a altor categorii speciale de populație, precum copiii, conform dispozițiilor din art. 28 lit. g) al OMSP nr. 904/2006 care transpune art. 6(3) lit. g) al Directivei 2001/20/CE;

- prezentarea detaliată a modalităților de recrutare a subiecților și a procedurii de obținere a consimțământului în cunoștință de cauză, în special în situația în care participanții la studiu nu sunt capabili să își exprime un astfel de consimțământ (conform art. 28 lit. k) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 6(3) lit. k) al Directivei 2001/20/CE).

Art. 46. - Mai multe detalii în această privință se pot găsi într-un alt ghid privind formularul cererii și documentația care trebuie trimise comisiei de etică în vederea obținerii opiniei acestora asupra desfășurării unui studiu clinic cu medicamente de uz uman în România, aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 50/15.12.2006, transpunere a ghidului CT-2 al Comisiei Europene, elaborat pe baza art. 8 al Directivei 2001/20/CE.

²⁴ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

Art. 47. – (1) Există și situații în care sponsorul intenționează să efectueze un studiu clinic cu o substanță activă disponibilă în Uniunea Europeană sub denumiri comerciale diferite la o serie de medicamente autorizate în România, cum este, de exemplu, cazul în care se dorește abordarea practicii clinice locale în fiecare loc de desfășurare a studiului în România.

(2) În astfel de cazuri, protocolul poate defini tratamentul doar în termeni de substanță activă sau de Cod Anatomic- Terapeutic-Chimic (ATC) (nivelele 3-5), fără a mai preciza denumirea comercială a fiecărui medicament.

Art. 48. - În ceea ce privește notificarea evenimentelor adverse, protocolul:

- poate identifica evenimentele adverse grave, care nu necesită raportare imediată de către investigator (conform art. 58 (1) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 16(1) al Directivei 2001/20/CE) și

- trebuie să identifice evenimentele adverse și/sau anomalii de laborator determinate pentru evaluarea siguranței, care trebuie raportate sponsorului (conform art. 59 al OMSP nr. 904/2006 care transpune art. 16(2) al Directivei 2001/20/CE).

Art. 49. - Există și cazuri în care protocolul trebuie să aibă în vedere și problemele ridicate de dezvăluirea identității MIC; detalii în legătură cu acest aspect sunt disponibile în Ghidul privind colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor de reacții adverse provenite din studiile clinice cu medicamente de uz uman aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 26/28.09.2007, care transpune ghidurile privind raportarea reacțiilor adverse publicate în Volumul 10 al EudraLex — Regulile care guvernează medicamentele în Uniunea Europeană²⁵.

Art. 50. - În ceea ce privește prima administrare la subiecți umani în studii clinice, recomandări suplimentare se pot găsi în Ghidul asupra strategiilor de identificare și reducere a riscurilor la prima administrare a MIC la subiecți umani în studiile clinice.²⁶

Art. 51. - Protocolul trebuie însoțit de un rezumat al protocolului.

Art. 52. - Protocolul trebuie semnat de către sponsor, precum și de:

- investigatorul coordonator în cazul studiilor multicentrice (inclusiv al celor multinaționale) sau

- investigatorul principal în cazul studiilor unicentrice.

II.6. Broșura investigatorului

Art. 53. - Conform art. 21 (g) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 2(g) al Directivei 2001/20/CE, broșura investigatorului (BI) este „un ansamblu de date clinice și non-clinice privind medicamentul sau medicamentele pentru investigație clinică și care sunt relevante pentru studiul efectului acestor medicamente la om”.

Art. 54. – (1) Cererea de autorizare a unui studiu clinic trebuie însoțită de o BI sau de un document utilizat în locul acesteia (vezi mai jos).

(2) Scopul acestui document este punerea la dispoziția investigatorului și altor persoane implicate în studiu a informației menite să le faciliteze înțelegerea unor aspecte esențiale ale protocolului, precum doza, frecvența/intervalul de administrare a acesteia, modul de administrare și procedurile de monitorizare a siguranței, precum și respectarea acestora.

Art. 55. – (1) Conținutul și formatul broșurii investigatorului (BI), precum și procedurile pentru actualizarea acesteia trebuie să respecte îndrumările art. 21 din OMS 903/2006, pentru aprobarea Principiilor și ghidurilor detaliate privind buna practică în studiul clinic pentru medicamente de uz uman pentru investigație clinică, precum și cerințele pentru fabricația și importul acestor medicamente, care transpune art. 8(1) al Directivei 2005/28/CE, și cu Ghidul privind buna practică în studiul clinic aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 39/27.10.2006, care transpune ghidul CPMP/ICH/135/95, și să fie conforme cu art. 34 din OMSP nr. 904/2006.

²⁵ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

²⁶ EMEA/CHMP/SWP/28367/07 (see <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/swp/2836707enfin.pdf>)

(2) BI trebuie elaborată utilizându-se toate informațiile disponibile și dovezile care susțin motivația studiului clinic propus și utilizarea în condiții de siguranță a MIC în cadrul studiului și trebuie prezentată sub formă de rezumate.

Art. 56. – (1) În situația în care MIC este un medicament autorizat în orice Stat membru sau țară ICH și este utilizat conform termenilor autorizației de punere pe piață, în locul BI se poate utiliza versiunea aprobată a Rezumatului Caracteristicilor Produsului (RCP).

(2) În ceea ce privește țările ICH, se poate utiliza documentul echivalent al RCP.

(3) În cazul în care condițiile de utilizare în cadrul studiului clinic sunt altele decât cele autorizate, RCP trebuie completat cu un rezumat al datelor clinice și non-clinice relevante care susțin utilizarea MIC în studiul clinic.

(4) În situațiile în care MIC este identificat în protocol numai prin substanța sa activă, sponsorul trebuie să aleagă un RCP ca echivalent al BI pentru toate medicamentele care conțin substanța activă respectivă și sunt utilizate în oricare din locurile de desfășurare a studiului clinic.

Art. 57. – (1) În ceea ce privește studiile clinice multinaționale, în care medicamentul care urmează a fi folosit în fiecare Stat membru este cel autorizat la nivel național iar RCP diferă între țările implicate, sponsorul trebuie să opteze pentru unul dintre RCP-uri care să înlocuiască BI pentru tot studiul clinic.

(2) Acest RCP trebuie să fie cel mai adecvat din punctul de vedere al asigurării siguranței pacientului.

Art. 58. - Versiunea cea mai recentă a BI aprobată de către ANMDM sau documentului echivalent (RCP, de exemplu, pentru medicamentele aflate pe piață) va fi documentul de referință în ceea ce privește siguranța pentru evaluarea caracterului așteptat al oricărei reacții adverse care poate apărea pe parcursul unui studiu clinic.

II.7 Dosarul medicamentului pentru investigație clinică (DMIC)

Art. 59. - Conform art. 21 lit. d) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 2(d) al Directivei 2001/20/CE, MIC este „forma farmaceutică a unei substanțe active sau placebo, care se testează ori se utilizează ca referință într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele având deja autorizație de punere pe piață, dar care sunt utilizate, prezentate sau ambalate diferit în raport cu forma autorizată ori care sunt utilizate pentru o indicație neautorizată sau în vederea obținerii de informații mai ample asupra formei autorizate”.

Art. 60. – (1) Dosarul MIC furnizează informații referitoare la calitatea, procesul de fabricație și controlul oricărui MIC (inclusiv medicament de referință sau placebo), precum și date din studiile non-clinice și din utilizarea sa clinică.

(2) Cu toate acestea, în multe cazuri în care MIC este autorizat pentru punere pe piață, depunerea unui DMIC nu este necesară; a se vedea secțiunea II.7.1 (privitoare la conformitatea cu BPF) precum și secțiunea II.7.3, privitoare la datele de calitate.

II.7.1 Respectarea Regulilor de Bună Practică de Fabricație (BPF)

Art. 61. - În ceea ce privește respectarea BPF, depunerea documentației nu este necesară în următoarele cazuri:

- MIC este autorizat pentru punere pe piață în UE sau într-o țară ICH, nu a suferit modificări și este fabricat în UE;

- MIC nu este fabricat în UE, dar este autorizat pentru punere pe piață în UE și nu a suferit modificări.

Art. 62. - În situația în care MIC nu este autorizat pentru punere pe piață în UE sau într-o țară ICH și nici nu este fabricat în UE, este necesară următoarea documentație:

- o copie a autorizației de import, conform art. 48(1) a OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 13(1) al Directivei 2001/20/CE

- certificarea de către persoana calificată (PC) din UE a faptului că procesul de fabricație respectă regulile de BPF cel puțin echivalente cu BPF din Uniunea Europeană; în ceea ce

privește această certificare, există prevederi specifice în acordurile de recunoaștere mutuală dintre UE și țările terțe²⁷.

Art. 63. - În toate celelalte cazuri, în vederea susținerii cu documente a conformității cu BPF, conform OMSP nr. 905/25.07.2006 privind aprobarea Principiilor și liniilor directoare de bună practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică, care transpune Directiva 2003/94/CE și ghidurilor detaliate de implementare referitoare la MIC²⁸, solicitantul trebuie să depună o copie a autorizației de fabricație/import, în conformitate cu prevederile art. 48(1) a OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 13(1) al Directivei 2001/20/CE, declarând domeniul de aplicare a autorizației de fabricație/import.

II.7.2 Date referitoare la medicamentul pentru investigație clinică

II.7.2.1 Observații introductive

Art. 64. - În ceea ce privește datele referitoare la medicamentul pentru investigație clinică, DMIC poate fi înlocuit de alte documente care pot fi depuse singure sau împreună cu o versiunea simplificată a DMIC; Detaliile referitoare la această versiune simplificată a DMIC se pot găsi în secțiunea II.7.3.

Art. 65. - DMIC trebuie să aibă ca prefață un cuprins detaliat și un glosar de termeni.

Art. 66. - (1) Informația cuprinsă în DMIC trebuie să fie concisă.

(2) DMIC nu trebuie să fie exagerat de voluminos.

(3) Este de preferat ca datele să fie prezentate în formă tabelară, însoțită de un text succint în care să se evidențieze aspectele principale.

Art. 67. - Cu privire la tipurile specifice de MIC, există și recomandări ale EMA, disponibile în volumul 3 al EudraLex — Regulile care guvernează medicamentele în Uniunea Europeană²⁹.

II.7.2.2 Date privind calitatea

Art. 68. - Datele privind calitatea trebuie organizate logic, conform titlurilor versiunii curente din Ghidul privind cerințele referitoare la documentația chimico-farmaceutică a medicamentelor pentru investigație clinică³⁰ aprobat prin Hotărârea Consiliului științific nr. 15/23.05.2008, document care conține și recomandări referitoare la calitatea placebo.

Art. 69. - Privitor la MIC obținute prin biotehnologie, a se vedea Hotărârea Consiliului științific nr. 18/27.11.2009 referitoare la aprobarea Ghidului de evaluare a siguranței virale a medicamentelor investigaționale de biotehnologie, cu modificările și completările ulterioare³¹.

Art. 70. - (1) În cazuri excepționale, în care impuritățile nu sunt justificate în specificații sau în situația detectării de impurități neașteptate (nemenționate în specificații), trebuie atașat certificatul de analiză a medicamentelor testate.

(2) Solicitanții trebuie să aibă în vedere necesitatea depunerii unui certificat TSE.

II.7.2.3 Date de farmacologie non-clinică și toxicologie

Art. 71. - (1) Solicitantul trebuie să furnizeze rezumate ale datelor de farmacologie non-clinică și toxicologie pentru oricare MIC utilizat în studiul clinic; de asemenea, trebuie să furnizeze o listă cu referințe privind studiile efectuate și referințe adecvate din literatură.

(2) La cerere, trebuie depuse date complete din studii și copii ale materialelor de referință.

(3) Ori de câte ori este cazul, se preferă forma tabelară, însoțită de un scurt text care să sublinieze punctele principale.

²⁷ Mai multe informații sunt disponibile la adresa: <http://www.ema.europa.eu/Inspections/docs/000204en.pdf>

²⁸ Anexa 13 a Volumului 4 al EudraLex - Regulile care guvernează medicamentele în UE (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)

²⁹ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

³⁰ CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm).

³¹ Ref. EMEA/CHMP/BWP/398498/2005 (<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bwp/39849805enfin.pdf>)

(4) Rezumatele studiilor desfășurate trebuie să permită o evaluare a caracterului adecvat al studiilor și să arate dacă studiul a fost efectuat cu respectarea unui protocol acceptabil.

Art. 72. - Datele de farmacologie nonclinică și toxicologie trebuie organizate logic, conform titlurilor prevăzute în versiunea curentă a modului 4 al Documentului Tehnic Comun³², transpus prin OMSP nr. 906/2006 pentru aprobarea Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, completat prin OMS nr. 615/01.06.2010, sau al formatului eCTD.

Art. 73. - A se vedea ghidurile comunitare specifice cuprinse în Volumul 3 al EudraLex³³ și cu precădere Ghidul privind studiile de siguranță non-clinică necesare în vederea efectuării studiilor clinice (CPMP/ICH/286/95), cu modificările și completările ulterioare.

Art. 74. - Această secțiune trebuie să ofere o analiză critică a datelor disponibile, inclusiv justificarea omisiunilor, precum și o evaluare a siguranței medicamentului în contextul studiului clinic propus, și nu un simplu rezumat al studiilor desfășurate.

Art. 75. - Acolo unde este cazul, protocoalele acestor studii trebuie să respecte cerințele ghidurilor de Bună Practică de Laborator (BPL). Solicitantul trebuie să furnizeze o declarație referitoare la statutul BPL al tuturor studiilor.

76. – (1) Materialul testat utilizat în studiile de toxicitate trebuie să fie reprezentativ pentru cel propus pentru utilizarea în studiile clinice, în ceea ce privește profilurile calitative și cantitative ale impurităților.

(2) Pregătirea materialului testat trebuie să fie controlată, prin aceasta conferindu-se validitate studiului.

II.7.2.4 Date despre studii clinice anterioare și experiența anterioară la om

Art. 77. - Datele despre studii clinice anterioare și experiența anterioară la om trebuie organizate logic, conform titlurilor versiunii curente din modulul 5 al Documentului Tehnic Comun³⁴, transpus prin OMSP nr. 906/2006 pentru aprobarea Normelor și protocoalelor analitice, farmacotoxicologice și clinice referitoare la testarea medicamentelor, completat prin OMS nr. 615/01.06.2010, sau al formatului eCTD.

Art. 78. - În această secțiune trebuie furnizate rezumate ale tuturor datelor disponibile din studiile clinice anterioare și din experiența la om cu MIC propuse.

Art. 79. - Toate studiile trebuie să fi fost efectuate cu respectarea principiilor de bună practică în studiul clinic (BPSC), lucru care trebuie confirmat prin depunerea următoarelor documente:

- o declarație de conformitate cu BPSC în cazul tuturor studiilor
- în cazul în care studiul la care se face referire s-a desfășurat în țări terțe, o trimitere la numărul de înregistrare a studiului clinic respectiv într-un registru public, dacă există; în situația în care studiul clinic nu se publică într-un registru, acest lucru trebuie explicat și justificat.

Art. 80. - Nu există cerințe speciale pentru datele din studiile clinice care trebuie furnizate înainte de a se putea acorda o autorizație pentru studiul clinic, această evaluare făcându-se mai curând de la caz la caz. Din acest punct de vedere, solicitanții trebuie să țină totuși cont de recomandările Ghidului privind considerațiile generale despre studiile clinice aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 40/27.10.2006 (transpunere a CPMP/ICH/291/95)³⁵.

II.7.2.5 Evaluarea globală a raportului risc-beneficiu

Art. 81. – (1) Această secțiune trebuie să furnizeze un rezumat al analizei critice a datelor clinice și non-clinice privind riscurile potențiale și beneficiile studiului propus, cu excepția cazului în care informațiile respective sunt deja prezentate în protocol.

³² http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

³³ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-3/index_en.htm

³⁴ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf

³⁵ <http://www.ema.europa.eu/htms/human/ich/ichefficacy.htm>

(2) În al doilea caz, solicitantul trebuie să facă referire încrucișată la secțiunea relevantă din protocol.

(3) Textul trebuie să prezinte informații despre orice studiu închis prematur și să comenteze motivele închiderii premature.

(4) În evaluarea riscurilor previzibile și a beneficiilor anticipate pentru studiile la minori și persoane majore cu incapacitate, care nu sunt în măsură să își exprime consimțământul legal în cunoștință de cauză, trebuie luate în considerare prevederile capitolelor V-VII din OMSP nr. 904/2006, care transpun art. 3 – 5 ale Directivei 2001/20/CE.

Art. 82. – (1) Dacă este cazul, sponsorul trebuie să prezinte comentarii referitoare la marja de siguranță exprimată în termeni de expunere relativă sistemică la MIC, de preferat pe baza valorilor ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) sau ale concentrației plasmatice maxime (C_{max}), în funcție de gradul de relevanță a fiecăreia, mai degrabă decât ca doză administrată.

(2) De asemenea, sponsorul trebuie să comenteze relevanța clinică a oricăror rezultate din studiile clinice și nonclinice, precum și recomandările pentru monitorizarea în continuare a efectelor și siguranței în studiile clinice.

II.7.3 Versiunea simplificată a Dosarului medicamentului pentru investigație clinică (DMIC) prin referire la alte documente

Art. 83. - Solicitantul are posibilitatea de a face trimitere la alte documente care pot fi depuse singure sau însoțite de o versiune simplificată a DMIC, care să conțină informația prevăzută în Tabelul 1.

II.7.3.1 Posibilitatea de referire la broșura investigatorului

Art. 84. – (1) Solicitantul poate furniza fie un DMIC de sine stătător sau poate face referire încrucișată la BI cu privire la părțile preclinice și clinice ale DMIC; în acest ultim caz, în rezumatele informației preclinice și clinice trebuie cuprinse date, de preferat sub formă tabelară, care să furnizeze suficiente detalii care să permită evaluatorilor să ajungă la o decizie privitoare la posibila toxicitate a MIC și la siguranța utilizării acestuia în cadrul studiului propus.

(2) Dacă există aspecte speciale ale datelor preclinice și clinice care necesită explicații sau comentarii de specialitate detaliate, care depășesc conținutul obișnuit al unei BI, informația preclinică și clinică trebuie depusă în cadrul DMIC.

II.7.3.2 Posibilitatea de referire la Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) sau la evaluarea DMIC din cadrul altei cereri de autorizare a unui studiu clinic

Art. 85. – (1) Dacă MIC are APP într-un Stat membru sau într-o țară ICH, solicitantul poate depune ca DMIC varianta curentă a RCP (sau, în cazul țărilor membre ICH, documentația echivalentă RCP).

(2) Cerințele exacte se găsesc în Tabelul 1.

Art. 86. – (1) În plus, există posibilitatea ca DMIC să fi fost depus anterior de către același solicitant sau de către un alt solicitant și se poate afla în posesia ANMDM.

(2) În astfel de cazuri, solicitanților li se permite să facă referire încrucișată la documentația depusă anterior.

(3) Dacă depunerea s-a efectuat de către un alt solicitant, este necesară înaintarea unei scrisori de autorizare din partea celui alt solicitant care să autorizeze ANMDM să facă referire la datele acestuia.

(4) Cerințele exacte se găsesc în Tabelul 1.

Art. 87. – Tabelul 1 prezintă conținutul versiunii simplificate a DMIC

Tabelul 1
Conținutul versiunii simplificate a DMIC

Tipul de informații anterioare referitoare la MIC	Date calitative	Date nonclinice	Date clinice
MIC are APP într-un SM sau într-o țară ICH și este utilizat în studiu:			
- cu respectarea condițiilor din RCP	RCP		
- fără respectarea condițiilor din RCP			
- după aplicarea procedurii „orb”/modificare (adică mascare)	RCP P+A	Dacă este cazul RCP	Dacă este cazul RCP
Altă formă farmaceutică sau altă concentrație a MIC are APP într-un SM sau țară membră ICH iar MIC este furnizat de deținătorul APP (DAPP)	RCP +P+A	DA	DA
MIC nu are APP într-un SM sau țară membră ICH, dar substanța activă intră în alcătuirea unui medicament care are APP într-un SM și:			
- este furnizată de același fabricant	RCP +P+A	DA	DA
- este furnizată de alt fabricant	RCP +S+P+A	DA	DA
MIC a făcut obiectul unei autorizații anterioare de desfășurare a unui studiu clinic, autorizat în statul membru interesat ³⁶ și nu a suferit nicio modificare și:			
— nu există date noi de la ultimul amendament al cererii de autorizare a studiului clinic	Referire la depunerea anterioară		
— există date noi de la ultimul amendament al cererii de autorizare a studiului clinic			
- este utilizat în condiții diferite.	Date noi Dacă este cazul	Date noi Dacă este cazul	Date noi Dacă este cazul
NOTĂ: S: date despre substanța activă; P: date despre MIC; A: anexe ale versiunii curente a Ghidului privind cerințele referitoare la documentația chimico-farmaceutică a medicamentelor pentru investigație clinică aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/2008 (transpunere a ghidului CHMP/QWP/185401/2004/final)			

³⁶ Sponsorul trebuie să furnizeze o scrisoare de autorizare pentru a se putea face referire la datele depuse de un alt solicitant

Art. 88. - Dacă solicitantul este DAPP și a depus o variație la RCP, neaprobată încă dar relevantă pentru evaluarea DMIC din punctul de vedere al siguranței pacientului, trebuie explicate natura variației și motivele pentru solicitarea acesteia.

Art. 89. - În situația în care protocolul identifică MIC în termeni de substanță activă sau cod ATC (vezi mai sus, subcapitolul II.5), solicitantul poate înlocui DMIC cu un RCP reprezentativ pentru fiecare substanță activă/substanța activă care aparține grupului ATC respectiv; alternativ, poate furniza un document compilat care să conțină informații echivalente celor din RCP-urile reprezentative pentru fiecare substanță activă care se poate utiliza ca MIC în studiul clinic.

II.7.4. DMIC în cazul utilizării de placebo

Art. 90. - În cazul în care MIC este un placebo, cerințele referitoare la informații se pot reduce conform cerințelor prezentate în Tabelul 2.

Art. 91 – Tabelul 2 prezintă documentația necesară pentru DMIC în cazul placebo.

Tabelul 2
DMIC în cazul placebo

DMIC în cazul placebo	Date de calitate	Date nonclinice	Date clinice
MIC este un placebo	P +A	NU	NU
MIC este placebo, cu aceeași compoziție ca și MIC investigat, este produs de același fabricant și nu este steril	NU	NU	NU
MIC este placebo și a fost depus la ANMDM în cadrul unei cereri anterioare de autorizare a unui studiu clinic	NU	NU	NU
NOTĂ: S: date despre substanța activă; P: date despre MIC; A: anexe ale versiunii curente a Ghidului privind cerințele referitoare la documentația chimico-farmaceutică a medicamentelor pentru investigație clinică aprobat prin Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/2008 (transpunere a ghidului CHMP/QWP/185401/2004/final)			

II.8 Medicamente non-investigaționale (MNI) utilizate în studii clinice

Art. 92. – (1) Medicamentele utilizate în contextul unui studiu clinic și care nu se încadrează în definiția unui MIC se numesc medicamente non-investigaționale (MNI).

(2) „Granița” dintre MIC și MNI este prezentată în Ghidul privind utilizarea în studii clinice a medicamentelor pentru investigație clinică și a altor medicamente aprobat prin Hotărârea Consiliului științific nr. 7/26.06.2009 (care transpune ghidul Comisiei Europene³⁷).

Art. 93. – (1) Se recomandă cu tărie folosirea MNI cu APP în România.

(2) În cazul în care nu este posibil, următoarea variantă ar trebui să fie MNI cu APP într-un stat membru UE.

(3) Când nici acest lucru nu este posibil, următoarea variantă ar trebui să fie MNI cu APP într-o țară membră a ICH sau țară terță beneficiară a unui acord de recunoaștere mutuală cu UE (țară ARM)³⁸.

³⁷ cf. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

³⁸ Aceste țări terțe sunt Australia, Canada, Japonia, Noua Zeelandă și Elveția.

(4) În situația în care nici acest lucru nu este posibil, următoarea variantă ar trebui să fie MNI cu APP într-o altă țară terță.

(5) În caz contrar, se poate folosi un MNI fără APP.

Art. 94. - În ceea ce privește cerințele referitoare la dosarul MNI, se face trimitere la ghidul corespunzător publicat în Volumul 10 al EudraLex — Regulile care guvernează medicamentele în Uniunea Europeană³⁹.

II.9 Alte documente necesare – Prezentare generală

Art. 95. - Dosarul de autorizare înaintat ANMDM trebuie să conțină și documentele următoare:

1) o copie a opiniei comisiei de etică, indiferent dacă respectiva cerere a fost înaintată în paralel sau consecutiv, de îndată ce devine disponibilă, cu excepția situației în care comisia de etică informează solicitantul că a trimis deja o copie a acestei opinii la ANMDM; depunerea acestui document ulterior depunerii cererii de autorizare nu se consideră modificare a documentației în termenii secțiunii II.1.4.2.

2) dacă există, o copie a rezumatului consilierii științifice exprimate de către orice Stat membru sau EMA cu privire la studiul clinic respectiv; depunerea acestui document ulterior depunerii cererii de autorizare nu se consideră modificare a documentației în termenii secțiunii II.1.4.2.

3) dacă studiul clinic face parte dintre-un plan de investigație pediatrică (PIP) aprobat, o copie a deciziei EMA privitoare la acordul exprimat referitor la PIP, precum și opinia Comitetului Pediatric, cu excepția cazului în care astfel de informații sunt disponibile în versiune completă pe internet, caz în care este suficientă specificarea link-ului respectiv în scrisoarea de intenție; depunerea acestui document ulterior depunerii cererii de autorizare nu se consideră modificare a documentației în termenii secțiunii II.1.4.2.

4) conținutul etichetei MIC.

5) formularul de tarificare pentru evaluarea documentației în vederea autorizării desfășurării studiilor clinice cu medicamente de uz uman, în conformitate cu prevederile OMSP nr. 716/11.06.2009.

Art. 96. - Tabelul 3 conține prezentarea generală finală a documentației care trebuie depuse.

Tabelul 3

Lista documentelor care trebuie furnizate ANMDM în conformitate cu prezentul ghid

-	Scrisoare de intenție, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.3
-	Formularul de cerere pentru autorizarea desfășurării unui studiu clinic
-	Protocolul, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.5
-	BI sau documentul care înlocuiește BI, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.6
-	DMIC/versiunea simplificată a DMIC, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.7 și secțiunea II.7.3
-	Dosarul MNI, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.8
-	Documentele suplimentare, conform conținutului stabilit la subcapitolul II.9

CAPITOLUL III

Notificarea amendamentelor și alte măsuri conexe

III.1 Bază legală și domeniu de aplicare

³⁹ cf. http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

Art. 97. - Art. 45 din Cap. XII "Desfășurarea unui studiu clinic" din OMSP nr. 904/2006 (care transpune art. 10(a) al Directivei 20/2001/CE, prevede următoarele: „după începerea studiului clinic, sponsorul poate să facă amendamente la protocol; atunci când aceste amendamente sunt importante și de natură să aibă impact asupra siguranței participanților sau să schimbe interpretarea documentelor științifice care vin în sprijinul desfășurării studiului ori dacă sunt semnificative din oricare alt punct de vedere, sponsorul trebuie să transmită motivele și conținutul acestor amendamente la ANMDM și să informeze comisia sau comisiile de etică interesate, conform cap. VIII „Comisia de etică” și XI “Începerea unui studiu clinic” ale OMSP nr. 904/2006, care transpun art. 6 și art. 9 al Directivei 20/2001/CE”.

Art. 98. - Dat fiind faptul că amendamentele „importante și care pot avea impact asupra siguranței participanților la studiu sau pot modifica interpretarea documentelor științifice care sprijină desfășurarea studiului” și cele care „sunt semnificative din oricare alt punct de vedere” au aceleași consecințe legale, în acest ghid se utilizează termenul de „amendament important”, care se referă la amândouă tipurile de amendamente.

Art. 99. – (1) Notificarea/informarea este obligatorie numai în cazul amendamentelor importante⁴⁰.

(2) OMSP nr. 904/2006 nu prevede necesitatea notificării, nici depunerea imediată a unor amendamente non-importante.

(3) ANMDM și comisia de etica nu pot obliga sponsorul să anunțe amendamentele non-importante; în această privință, se aplică normele referitoare la amendamentele non-importante (vezi mai jos subpunctul II.6).

III.2 Termenul „amendament”

Art. 100. - Conform art. 45(a) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 10(a) al Directivei 20/2001/CE, următoarele modificări nu au valoare de amendamente:

- modificarea documentației depuse la ANMDM în timpul procesului de evaluare de către aceasta a cererii de autorizare a desfășurării studiului clinic (pentru astfel de aspecte, vezi secțiunea II.1.4.2) și

- modificarea documentației depuse la comisia de etică în timpul procesului de evaluare de către aceasta a cererii de autorizare a desfășurării studiului clinic

Art. 101. - Art. 45(a) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 10(a) al Directivei 20/2001/CE, se referă numai la amendamentele aduse la protocolul aprobat, în sensul totalității documentelor depuse în contextul protocolului aprobat.

Art. 102. – (1) Raportul anual de siguranță (RAS) înaintat conform art. 63 al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 17(2) al Directivei 20/2001/CE, nu constituie în sine un amendament și prin urmare nu trebuie notificat ANMDM ca amendament important.

(2) Cu toate acestea, sponsorul are obligația să verifice dacă datele prezentate în RAS necesită modificări ale documentației depuse o dată cu cererea de autorizare a desfășurării studiului clinic.

(3) Dacă amendamentul respectiv este important, acestuia i se aplică regulile de notificare a amendamentelor importante.

Art. 103. – (1) Schimbarea persoanei de contact a solicitantului sau a detaliilor de contact ale acesteia (modificarea adresei de e-mail sau adresei poștale, de exemplu) nu este considerată amendament dacă sponsorul și reprezentantul legal rămân neschimbați.

(2) Cu toate acestea, sponsorul trebuie să se asigure că ANMDM este pusă imediat la curent cu această modificare, astfel încât aceasta să-și poată exercita funcția de supervizare.

III.3 Termenul „important”

Art. 104. - Amendamentele la studiu sunt considerate importante atunci când este posibil să exercite un impact semnificativ asupra:

⁴⁰ Directiva 2001/20/CE face distincție între notificarea autorității naționale competente și informarea comisiei de etică. Având în vedere scopul acestui ghid, ambele forme de informare vor fi menționate ca ‘notificare’

- siguranței sau integrității fizice ori psihice a subiecților
- valorii științifice a studiului

Art. 105. - În toate cazurile, un amendament va fi considerat important atunci când sunt îndeplinite unul sau ambele dintre criteriile de mai sus.

Art. 106. - (1) Obligația de a evalua dacă un amendament este sau nu important revine sponsorului, în funcție de fiecare caz, pe baza criteriilor de mai sus.

(2) În situația în care sponsorul solicită consiliere din partea ANMDM, aceasta trebuie oferită imediat și gratuit.

Art. 107. - Cu toate acestea, aplicarea acestor criterii trebuie să aibă în vedere evitarea raportărilor exagerate, dat fiind faptul că nu orice modificare adusă unei cereri de autorizare a unui studiu clinic poate fi automat considerată „amendament important”.

Art. 108. - (1) Actualizarea anuală a BI, conform art. 23. al OMSP nr. 903/25.07.2006, care transpune art. 8 al Directivei 2005/28/CE, nu reprezintă în sine un amendament important.

(2) Cu toate acestea, sponsorul are obligația de a verifica dacă datele actualizate fac referire la modificări care trebuie considerate importante.

(3) În astfel de cazuri, se aplică prevederile privitoare la notificarea amendamentelor importante.

Art. 109. - Sponsorul are și obligația de a aprecia dacă combinația de amendamente importante determină modificări ale studiului clinic într-o asemenea măsură încât trebuie considerat un studiu clinic complet nou, care ar urma să facă obiectul unei noi proceduri de autorizare.

III.4 Exemple de amendamente

Art. 110. - (1) Ținând cont de aceste criterii, se pot da următoarele exemple de care sponsorul să se poată sprijini în luarea deciziei de la caz la caz.

(2) Aceste exemple fac referire numai la aspectele evaluate de ANMDM.

(3) Pentru aspectele evaluate de comisia de etică, sunt disponibile recomandările CE, conform art. 8 din Directiva 2001/20/CE, la acestea făcându-se referire în Capitolul X, Ghiduri detaliate, din OMSP nr. 904/2006.

III.4.1 Amendamente privind protocolul unui studiu clinic

Art. 111. - În ceea ce privește protocolul, se prezintă în cele ce urmează o listă fără caracter exhaustiv a amendamentelor în mod tipic considerate importante:

- a) modificarea obiectivului principal al studiului;
- b) schimbarea criteriului final principal sau cel secundar, cu posibil impact semnificativ asupra siguranței sau valorii științifice a studiului;
- c) utilizarea unui nou parametru de măsurare a criteriului final principal;
- d) apariția unor noi date farmacologice sau toxicologice ori a unei noi interpretări a datelor farmacologice/toxicologice, cu posibil impact asupra raportului risc/beneficiu;
- e) modificarea definiției închiderii studiului, chiar dacă, în practică, acesta s-a închis;
- f) adăugarea unui braț de studiu sau a unui grup placebo;
- g) modificarea criteriilor de includere sau excludere, precum modificări ale grupei de vârstă, în situația în care astfel de schimbări pot avea impact semnificativ asupra siguranței sau valorii științifice a studiului;
- h) reducerea sau creșterea numărului de vizite de monitorizare;
- i) modificarea unei proceduri de diagnostic sau monitorizare medicală, cu posibil impact semnificativ asupra siguranței sau valorii științifice a studiului;
- j) retragerea unui comisii independente de monitorizare a datelor;
- k) schimbarea MIC;
- l) schimbarea posologiei MIC;
- m) schimbarea modului de administrare a MIC;

n) modificarea proiectului de studiu cu posibil impact semnificativ asupra analizei statistice principale sau a celei secundare majore ori asupra raportului risc/beneficiu.

Art. 112. - În ceea ce privește protocolul, se prezintă în cele ce urmează o listă fără caracter exhaustiv a amendamentelor în mod tipic considerate non-importante:

- a) modificarea datelor de identificare a studiului (de exemplu schimbarea titlului etc.)
- b) adăugarea/eliminarea unor criterii finale exploratorii/terțiare
- c) prelungirea minoră a duratei studiului (<10% din întreaga durată a studiului)
- d) o prelungire >10 % a duratei totale a studiului, cu condiția păstrării:
 - duratei de expunere la tratamentul cu MIC
 - definiției închiderii studiului
 - planului de monitorizare

e) modificarea numărului de participanți la studiul clinic per loc de desfășurare a studiului, dacă numărul total al participanților din România este același sau în cazul unei creșteri/reduceri ne semnificative din perspectiva numărului absolut de participanți.

f) modificarea numărului de participanți la studiul clinic în România, dacă numărul total al participanților este același sau în cazul unei creșteri/reduceri ne semnificative din perspectiva numărului absolut de participanți.

g) modificarea documentației utilizate de echipa de cercetare pentru înregistrarea datelor de studiu (de exemplu, formularul de raportare a cazului sau cel de colectare a datelor).

h) monitorizare suplimentară a siguranței dacă nu face parte dintr-o măsură urgentă de siguranță, cu caracter de precauție

i) clarificări minore aduse protocolului

j) corectarea erorilor de redactare.

III.4.2 Amendamente privind DMIC

Art. 113. - În ceea ce privește recomandările privitoare la amendamentele propuse ale DMIC, acestea se pot găsi în Hotărârea Consiliului Științific nr. 15/23.05.2008 referitoare la aprobarea Ghidului privind cerințele referitoare la documentația chimico-farmaceutică a medicamentelor pentru investigație clinică⁴¹.

III.4.3 Amendamente privind broșura investigatorului

Art. 114. - Cu privire la BI, în continuare se prezintă o listă fără caracter exhaustiv a amendamentelor considerate în mod tipic „importante”:

a) noi date farmacologice și toxicologice sau noi interpretări ale testelor farmacologice și toxicologice existente care prezintă relevanță pentru investigator;

b) modificarea informațiilor de siguranță de referință pentru raportul anual de siguranță.

III.4.4 Amendamente privind documentele inițiale depuse în sprijinul cererii de autorizare a desfășurării unui studiu clinic

Art. 115. - Cu privire la celelalte documente inițiale, în continuare se prezintă o listă fără caracter exhaustiv a amendamentelor considerate în mod tipic „importante”:

- schimbarea sponsorului sau a reprezentantului său legal în România
- revocarea sau suspendarea autorizației de punere pe piață a MIC.

Art. 116. - Referitor la celelalte documente inițiale, în continuare se prezintă o listă a amendamentelor considerate în mod tipic „non-importante”:

a) schimbarea persoanelor, altele decât sponsorul sau reprezentantul său legal, de exemplu solicitantul, monitorii, și organizațiile de cercetare clinică prin contract (OCC) (de remarcat faptul că responsabilitatea studiului clinic în raport cu ANMDM aparține întotdeauna sponsorului sau reprezentatului său legal);

⁴¹ (CHMP/QWP/185401/2004 final (http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm)).

b) modificarea datelor de contact ale persoanelor la care se face trimitere în documentație (a se vedea totuși subcapitolul III.2 cu privire la coordonatele persoanelor de contact);

c) modificarea modului de organizare internă a sponsorului sau persoanelor cărora li s-au delegat anume sarcini;

d) modificarea organizării logistice de depozitare/transport al probelor;

e) modificarea echipamentului tehnic;

f) adăugarea sau eliminarea în sine a unui alt Stat membru sau țară terță implicată.

III.5 Cui se adresează notificările

Art. 117. - Amendamentele importante se pot referi la informația relevantă pentru evaluarea de către ANMDM, comisia de etică sau amândouă.

Art. 118. - În ceea ce privește amendamentele importante la informațiile care fac obiectul evaluării exclusive de către ANMDM, sponsorul trebuie să notifice amendamentul numai la ANMDM.

Art. 119. - Privitor la amendamentele importante la informațiile evaluate, conform OMSP nr. 904/2006, exclusiv de către comisia de etică, sponsorul trebuie să notifice amendamentul numai la comisia de etică; acest fapt este deosebit de important pentru informațiile care se referă la:

- locul de desfășurare a studiului clinic (conform art. 28 (3) (f) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 6(3) (f) al Directivei 2001/20/CE);

- documentul de informare care urmează a fi înmănat participanților la studiu în vederea obținerii consimțământului în cunoștință de cauză (conform art. 28 (3) (g) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 6(3) (g) al Directivei 2001/20/CE);

- investigator (conform art. 28 (3) (d) al OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 6(3) (d) al Directivei 2001/20/CE).

Art. 120. - Aspectele de mai sus sunt abordate în recomandările separate ale Comisiei elaborate pe baza Art. 8 din Directiva 2001/20/CE și la care se face referire în Capitolul X, Ghiduri detaliate, din OMSP nr. 904/2006.

Art. 121. - În cazul amendamentelor importante care afectează informația evaluată atât de ANMDM cât și de comisia de etică din România, sponsorul trebuie să înainteze notificările celor două structuri în paralel.

Art. 122. - Dacă informația este evaluată de o singură instituție (ANMDM sau comisia de etică), nu este nevoie să se notifice și cealaltă instituție „doar pentru informare”.

Art. 123. - În practică, ANMDM și comisia de etică din România trebuie să comunice între ele pentru a asigura schimbul de expertiză sau informații; acest fapt este deosebit de important în vederea:

- evaluării informației științifice care necesită expertiză specifică

- asigurării unei inspecții eficiente la locurile de desfășurare a studiului clinic

- actualizarea informației relevante în EudraCT.

III.6 Amendamente non-importante

Art. 124. - (1) Sponsorul nu are obligația să anunțe amendamentele non-importante prin documentația furnizată ANMDM sau comisiei de etică.

(2) Cu toate acestea, amendamentele non-importante trebuie înregistrate și cuprinse în documentația care se depune ulterior, de exemplu în cadrul notificării ulterioare a unui amendament important.

(3) Acest lucru este deosebit de important în cazul Formularului de cerere de autorizare a desfășurării unui studiu clinic, care trebuie în întregime actualizat la depunerea unei propuneri de amendament important.

(4) Documentația amendamentelor non-importante trebuie să fie disponibilă și în caz de inspecție la locul de desfășurare a studiului sau la sediul sponsorului, după caz.

III.7 Formularul și conținutul notificării

Art. 125. – Notificarea unui amendament important trebuie să includă următoarele informații:

- a) scrisoarea de însoțire, care cuprinde:
 - ca titlu, numărul EudraCT și codul protocolului (dacă există), împreună cu titlul studiului și numărul de cod dat de sponsor amendamentului, care permite identificarea unică a amendamentului important; în această privință, se recomandă atenție la utilizarea consecventă a aceluiași număr de cod;
 - identificarea solicitantului;
 - identificarea amendamentului (numărul dat de sponsor pentru amendamentul important⁴² și data); același amendament se poate referi la mai multe modificări ale protocolului sau ale documentației științifice care îl susțin;
 - evidențierea aspectelor speciale legate de amendament, precum și indicarea locului în care se găsește informația sau textul relevant în dosarul inițial de autorizare;
 - identificarea informațiilor necuprinse în Formularul de notificare a amendamentelor dar care pot avea impact asupra riscului pentru participanții la studiu;
 - unde este cazul, o listă a tuturor studiilor clinice afectate, cu indicarea numărului EudraCT și a numărului de cod respectiv pentru amendament (vezi mai sus);
 - b) versiunea revizuită a Formularului de notificare a amendamentelor este publicată în Volumul 10 al EudraLex — Regulile care guvernează medicamentele în Uniunea Europeană⁴³; acest formular este obligatoriu;
 - c) descrierea amendamentului:
 - un extras din documentele amendate, din care să reiasă formularea anterioară și cea propusă, cu urmărirea modificărilor, precum și un fragment care să cuprindă numai noua formulare propusă;
 - indiferent de prevederile de la punctul de mai sus, în cazul în care modificările sunt atât de extinse și profunde încât justifică elaborarea unei versiuni complet noi a documentului, se prezintă această nouă versiune, însoțită de un tabel suplimentar în care să se enumere amendamentele la documente; în această listă, modificările identice pot fi grupate.
- Noua versiune a documentelor modificate trebuie identificată prin numărul versiunii revizuite și data.
- d) informații ajutătoare când este cazul, care să includă:
 - rezumate ale datelor
 - actualizare a evaluării raportului risc/beneficiu
 - posibile consecințe pentru subiecții deja incluși în studiu
 - posibile consecințe asupra evaluării rezultatelor.
 - e) În cazul în care amendamentul important implică modificarea datelor din Formularul de cerere de autorizare a studiului clinic, sponsorul trebuie să depună o copie revizuită a fișierului XML, care să cuprindă datele modificate; dacă formularul nu este depus prin intermediul sistemului telematic, în forma revizuită trebuie evidențiate câmpurile afectate prin amendamentul important⁴⁴.

⁴² Numărul de cod identifică amendamentul și se atribuie tuturor documentele depuse. Sponsorul decide ce cod va fi utilizat. Secțiunea E1 a formularului de notificare a amendamentului trebuie completată cu data și numărul versiunii noului amendament.

⁴³ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁴⁴ Secțiunea A4 a Formularului de cerere a autorizare a unui studiu clinic trebuie să conțină versiunea și data protocolului autorizat inițial, care nu trebuie modificat la introducerea ulterioară de amendamente la protocol. Secțiunea B4 a Formularului de amendament trebuie să conțină versiunea și data protocolului autorizat curent. Notă: secțiunea H a Formularului de cerere a autorizare a unui studiu clinic nu este nevoie să fie modificată, deoarece se referă la statutul cererii de autorizare a unui studiu clinic înaintate comisiei de etică la momentul depunerii cererii respective la ANMDM (autoritatea competentă).

Art. 126. – (1) În cazul amendamentelor importante care afectează mai multe studii clinice ale aceluiași sponsor și cu același MIC, sponsorul poate face o singură notificare către ANMDM/comisia de etică.

(2) Adresa de însoțire și notificarea trebuie să conțină o listă a tuturor studiilor clinice afectate, alături de numerele EudraCT și numerele de cod respective.

(3) În situația în care amendamentul important implică operarea de modificări la mai multe formulare de cerere, toate formularele trebuie actualizate (vezi subcapitolul III.7).

III.8 Termenele de înaintare a răspunsurilor, implementare

Art. 127. – (1) Conform prevederilor art. 45 din cap. XII "Desfășurarea unui studiu clinic" din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 10(a) al Directivei 2001/20/CE, pe baza elementelor vizate la art. 28 alin. (3) și în conformitate cu cap. IX (care transpun art. 6(3), respectiv art. 7), comisiile de etică trebuie să își formuleze opinia asupra amendamentului important propus, în termen de 35 de zile calendaristice de la data primirii unei notificări valide.

(2) În cazul unei opinii nefavorabile, sponsorul nu poate pune în practică amendamentul propus la protocol.

(3) Dacă opinia comisiei de etică este favorabilă iar ANMDM nu are obiecții, amendamentul poate fi pus în practică.

(4) În caz contrar, sponsorul fie ia cunoștință de motivele pentru care amendamentul nu a fost acceptat și adaptează corespunzător propunerea de amendament, fie își retrage propunerea.

Art. 128. – (1) În mod corespunzător, comisia de etică trebuie să își formuleze opinia asupra amendamentului important propus în termen de 35 de zile calendaristice de la data primirii unei notificări valide.

(2) Dacă se consideră că depunerea amendamentului nu a fost validă, comisia de etică trebuie să informeze solicitantul în termen de 10 zile calendaristice ale perioadei de 35 de zile menționate mai sus, cu precizarea motivelor acestei decizii.

Art. 129. – (1) În ceea ce privește ANMDM, aceasta trebuie să răspundă notificării unui amendament în termen de 35 de zile calendaristice de la data primirii unei notificări valide, perioadă care cuprinde și termenul de validare.

(2) Dacă se consideră că depunerea amendamentului nu a fost validă (de exemplu, dosarul nu conține documentația necesară, conform acestui ghid), ANMDM trebuie să informeze solicitantul în termen de 10 zile calendaristice ale perioadei de 35 de zile menționate mai sus, cu precizarea motivelor acestei decizii.

(3) În situația în care este necesar, datorită naturii amendamentului, de exemplu dacă ANMDM consultă un grup de lucru sau un comitet de experți, timpul de răspuns poate fi prelungit; în acest caz, ANMDM trebuie să comunice sponsorului durata prelungirii și cauzele acesteia.

(4) Dacă ANMDM declară în scris că nu are obiecții față de amendamentul propus, sponsorul poate proceda la implementarea amendamentelor chiar înaintea încheierii perioadei de 35 de zile de la notificarea amendamentului important.

Art. 130. - În ceea ce privește amendamentele înaintate fie numai către comisia de etică, fie numai către ANMDM, sponsorul poate proceda la punerea în practică a amendamentului în situația unei opinii favorabile a comisiei de etică sau a lipsei de obiecții din partea ANMDM față de propunerile primite.

Art. 131. - Până în momentul respectiv, studiul poate continua pe baza documentației originale, cu excepția cazului în care se aplică măsuri urgente de siguranță.

Art. 132. – (1) Solicitanții trebuie să fie conștienți de faptul că scopul acestor proceduri este asigurarea prelucrării rapide și eficiente a amendamentelor importante.

(2) În acest context, este foarte posibil ca documentația nesatisfăcătoare să conducă la neacceptarea amendamentului important propus.

(3) Respingerea nu aduce atingere dreptului solicitantului de a depune din nou cererea.

Art. 133. - După aprobare, sponsorului îi revine obligația de a asigura comunicarea modificărilor către investigatori.

III.9 Notificarea măsurilor urgente de siguranță

Art. 134. - (1) Conform art. 45 (b) al OMSP nr. 904/2006 (care transpune art. 10(b) al Directivei 2001/20/CE), fără să se contravină prevederilor art. 45 lit. a) (care transpune art. 10(a) al Directivei 2001/20/CE) și în funcție de circumstanțe, în special în cazul apariției oricărui eveniment nou legat de desfășurarea studiului sau de dezvoltarea medicamentului pentru investigație clinică, atunci când acesta poate pune în pericol siguranța subiecților, sponsorul și investigatorul sunt obligați să ia măsurile urgente adecvate, de siguranță, pentru a proteja subiecții de orice risc imediat.

(2) Sponsorul trebuie să informeze fără întârziere ANMDM despre aceste evenimente noi și despre măsurile luate și să se asigure și de informarea simultană a comisiei de etică.

Art. 135. - Printre măsurile urgente de siguranță, din motive de siguranță a participanților la studiul clinic, se pot enumera, de exemplu, întreruperea temporară a studiului (vezi subcapitolul III.10) sau stabilirea de măsuri suplimentare de monitorizare.

Art. 136. - (1) Măsurile urgente de siguranță se pot lua fără notificarea prealabilă a ANMDM.

(2) Cu toate acestea, sponsorul trebuie să informeze printr-o notificare ulterioară (*ex post*), cât mai curând posibil ANMDM și comisia de etică despre noile evenimente, despre măsurile luate și despre planificarea acțiunilor viitoare; din motive de trasabilitate, în situația în care contactul inițial a fost telefonic, anunțul trebuie să se facă tot prin telefon, fax sau e-mail și, ulterior, prin raport scris.

Art. 137. - Notificarea *ex post* a măsurilor urgente de siguranță este independentă de obligația:

- notificării amendamentelor importante (vezi mai sus)
- notificarea închiderii precoce a studiului, în termen de 15 zile, conform art. 45(c) al OMSP nr. 904/2006 (care transpune art. 10(c) al Directivei 2001/20/CE) (vezi mai jos, secțiunea IV.2.2)
- notificarea evenimentelor și reacțiilor adverse grave, conform Capitolului XVII „Notificarea evenimentelor adverse” și Capitolului XVIII, „Notificarea reacțiilor adverse grave” al OMSP nr. 904/2006 (care transpun art. 16 și 17 ale Directivei 2001/20/CE).

III.10 Întreruperea temporară a unui studiu clinic

Art. 138. - Întreruperea temporară a unui studiu reprezintă o întrerupere neprevăzută în protocolul aprobat în contextul în care se dorește continuarea studiului.

Art. 139. - Întreruperea temporară poate reprezenta:

- un amendament important sau
- un element constitutiv al unei măsuri urgente de siguranță, conform art. 45(b) al OMSP nr. 904/2006 (care transpune art. 10(b) al Directivei 2001/20/CE); în astfel de cazuri, notificarea întreruperii temporare a unui studiu clinic trebuie realizată imediat și nu mai târziu de termenul stabilit în art. 45(c) al OMSP nr. 904/2006 (care transpune art. 10(c) al Directivei 2001/20/CE), în 15 zile de la întreruperea temporară a studiului.

Art. 140. - În notificare, motivele și obiectul întreruperii, de exemplu oprirea recrutării și/sau oprirea tratamentului la subiecții deja incluși, trebuie explicate clar (în cazul unui amendament important, vezi subpunctul III.7) sau în notificarea *ex post* (în cazul măsurilor urgente de siguranță, vezi subpunctul III.9).

Art. 141. - Reînceperea studiului trebuie considerată amendament important și trebuie furnizate dovezi ale faptului că reînceperea studiului se face în condiții de siguranță.

Art. 142. - Dacă sponsorul decide să nu reînceapă un studiu întrerupt temporar, acesta trebuie să anunțe ANMDM în termen de 15 zile și să furnizeze o explicație scurtă privind

motivele întreruperii studiului, în conformitate cu art. 45(c) al OMSP nr. 904/2006 (care transpune art. 10(c) al Directivei 2001/20/CE) (vezi subpunctul IV.2).

III.11 Suspendarea/Interzicerea unui studiu clinic de către ANMDM în cazul existenței unor informații care pun la îndoială siguranța sau corectitudinea științifică

Art. 143. – (1) Conform art. 46(1) al OMSP nr. 904/2006 (care transpune art. 12(1) al Directivei 2001/20/CE), dacă ANMDM are motive obiective să considere că nu mai sunt întrunite condițiile cererii de autorizare vizate la art. 37 (care transpune art. 9(2) al Directivei 2001/20/CE) sau dacă deține informații care pun la îndoială siguranța ori corectitudinea științifică a studiului clinic, aceasta poate să procedeze la suspendarea sau interzicerea studiului în cauză, informând sponsorul despre decizia sa.

(2) Înainte de luarea unei astfel de decizii, cu excepția cazurilor de risc iminent, ANMDM cere opinia sponsorului și/sau a investigatorului; această opinie trebuie transmisă ANMDM în termen de o săptămână.

(3) În acest caz, ANMDM procedează la informarea imediată a celorlalte autorități competente, comisiei de etică și EMA despre decizia sa de suspendare sau interzicere a studiului, precum și despre motivele deciziei respective.

Art. 144. - Dacă studiul clinic este închis în urma unei suspendări, se aplică prevederile referitoare la notificarea închiderii studiului (vezi mai jos, subpunctul IV.2).

III.12 Încalcări ale legislației aplicabile în domeniul studiilor clinice

Art. 145. – (1) În spiritul art. 46 al OMSP nr. 904/2006 (care transpune art. 12(1) al Directivei 2001/20/CE), în cazul în care ANMDM are motive obiective să considere că sponsorul ori investigatorul sau orice altă persoană implicată în efectuarea studiului nu mai îndeplinește obligațiile stabilite, aceasta informează imediat persoana respectivă în această privință, stabilind un program de măsuri pe care aceasta trebuie să le ia în vederea remedierii oricărei astfel de situații.

(2) ANMDM trebuie să informeze neîntârziat celelalte autorități competente, comisiile de etică implicate și Comisia Europeană cu privire la desfășurarea acestui program de măsuri.

Art. 146. - Programul de măsuri stabilit de ANMDM trebuie să prevadă un calendar pentru implementare și o dată la care sponsorul raportează către ANMDM stadiul de implementare a măsurilor, precum și finalizarea acestora.

Art. 147. - Sponsorului îi revine obligația de a asigura punerea imediată în practică a programului de măsuri stabilit de ANMDM, precum și cea de a raporta la ANMDM progresele realizate și finalizarea implementării programului conform calendarului stabilit.

Art. 148. - ANMDM trebuie să informeze celelalte autorități competente, comisiile de etică implicate și Comisia Europeană cu privire la desfășurarea acestui program de măsuri.

CAPITOLUL IV.

Declararea închiderii unui studiu clinic

IV.1 Baza legală și domeniul de aplicare

Art. 149. – (1) Art. 45(c) din OMSP nr. 904/2006 (care transpune art. 10(c) al Directivei 2001/20/CE), prevede ca, în termen de 90 de zile de la închidere, sponsorul să anunțe ANMDM și Comisia de etică despre închiderea studiului clinic.

(2) În situația în care studiul urmează a fi închis precoce, această perioadă se reduce la 15 zile, cu obligația explicării clare a cauzelor.

Art. 150. – (1) Dat fiind faptul că legislația nu definește termenul „închiderea unui studiu clinic”, această definiție trebuie să apară în protocol (vezi subpunctul II.5 pentru recomandări).

(2) Privitor la modificarea definiției, a se vedea secțiunea III.4.1.

IV.2 Procedura pentru declararea închiderii studiului clinic**IV.2.1 Reguli generale**

Art. 151. – (1) La închiderea completă a studiului în toate statele membre/țările terțe implicate, sponsorul trebuie să facă o declarație de închidere a studiului.

(2) Închiderea studiului clinic este definită în protocol (vezi subpunctul IV.1).

Art. 152. – (1) Această declarație se înaintează ANMDM, precum și autorității competente și comisiilor de etică din toate statele membre/țările terțe implicate, în termen de 90 de zile de la închiderea studiului.

(2) La închiderea studiului, trebuie utilizat formularul publicat în Volumul 10 al EudraLex - Reguli care guvernează medicamentele în Uniunea Europeană⁴⁵.

Art. 153. – ANMDM îi revine obligația introducerii acestei informații în baza de date a EudraCT.

IV.2.2 Reducerea termenului limită pentru închiderea precoce a studiului clinic

Art. 154. - Închiderea precoce a studiului clinic bazată pe alte motive decât pe cele de siguranță, precum recrutarea mai rapidă decât era prevăzut, nu se consideră închidere precoce.

Art. 155. - În cazul închiderii precoce, sponsorul trebuie să notifice imediat ANMDM și comisia de etică referitor la închiderea studiului, în termen de 15 zile după oprirea studiului, cu explicarea clară a cauzelor și prezentarea măsurilor de urmărire din motive de siguranță, dacă există.

IV.3 Raportul asupra studiului clinic

Art. 156. – (1) Deși se depune ulterior notificării de închidere a studiului clinic, rezumatul raportului studiului clinic face parte din aceasta.

(2) Sponsorul trebuie să depună acest rezumat în termen de un an de la finalizarea studiului complet.

(3) În ceea ce privește studiile la populația pediatrică, termenele de depunere sunt stabilite în Comunicatul Comisiei Europene 2009/C28/01.

(4) Modalitățile de depunere a rezumatului raportului, formatul, conținutul și accesibilitatea acestuia pentru publicul larg se stabilesc în Comunicatele Comisiei Europene 2009/C28/01 și 2008/C168/02 împreună cu documentele tehnice însoțitoare de aplicare⁴⁶.

⁴⁵ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

⁴⁶ http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-10/index_en.htm

ANEXA Nr.1
la ghid

CERERE PENTRU AUTORIZAREA UNUI STUDIU CLINIC CU UN MEDICAMENT DE UZ UMAN, ADRESATĂ ANMDM ȘI PENTRU FORMULAREA OPINIEI PRIVIND STUDIUL CLINIC ADRESATĂ COMISIEI DE ETICĂ (CE)

Se completează de către ANMDM/CE:

Data primirii cererii: Data solicitării de completări pentru validarea cererii:	Data solicitării de informații suplimentare:	Motive pentru respingere/opinie negativă: ☐ Data:
Data validării cererii:	Data primirii informațiilor suplimentare/amendate:	Autorizare/Opinie pozitivă: ☒ Data:
Data începerii procedurii:		
Numărul de înregistrare la ANM:		Retragerea cererii: ☒ Data:
Numărul de înregistrare la CE:		

Se completează de către solicitant:

Rubricile din acest formular de cerere de autorizare a unui studiu clinic prezintă importanță și pentru formularea opiniei de către Comisia de Etică (reprezintă modulul 1 al formularului de cerere înaintat Comisiei de etică) și pot fi utilizate ca parte a cererii. Se va indica scopul relevant prin bifarea căsuței corespunzătoare:

CERERE PENTRU AUTORIZARE ADRESATĂ ANMDM: ☐
CERERE PENTRU FORMULAREA OPINIEI ADRESATĂ CE: ☐

A. DATELE DE IDENTIFICARE A STUDIULUI

A.1	Statul Membru în care se face solicitarea:
A.2	Numărul EudraCT:
A.3	Denumirea completă a studiului:
A.3.1	Denumirea studiului pentru nespecialiști, formulată în limbaj accesibil (fără termeni tehnici):
A.3.2	Denumirea sau acronimul studiului, unde este cazul:
A.4	Codul, versiunea și data protocolului sponsorului ⁴⁷ :
A.5	Date suplimentare internaționale de identificare (acordat de OMS, numărul NISSCR ⁴⁸ , US SCR ⁴⁹ , dacă există:
A.6	Este redepunere? da ☐ nu ☐ Dacă da, indicați scrisoarea de redepunere ⁵⁰

⁴⁷ Fiecărei traduceri a protocolului i se dă aceeași dată și versiune ca și documentului original

⁴⁸ Numărul Internațional Standard al Studiului Controlat Randomizat. Sponsorii pot folosi NISSCR pentru identificarea suplimentară a studiului față de numărul EudraCT; de exemplu, dacă studiul face parte dintr-un studiu multinațional cu locuri de desfășurare în afara UE. Numărul și îndrumările se pot obține de pe website-ul pentru Studii clinice controlate curente: <http://www.controlled-trials.com/isrctn>, către care există un link de la website-ul bazei de date EudraCT: <http://www.eudract.emea.europa.eu>. Când dispun de acest număr, sponsorii trebuie să îl prezinte în secțiunea A.6 a formularului de cerere

⁴⁹ Numerele US National Clinical Trial (NCT) sunt solicitate de formularul de cerere către FDA

⁵⁰ Pentru o redepunere după o retragere anterioară a unei cereri/După o opinie nefavorabilă a unei Comisii de etică/După o retragere anterioară a unei cereri/După respingerea cererii de către autoritatea competentă, se marchează scrisoarea de redepunere cu o literă: A pentru prima redepunere, B pentru cea de a doua redepunere, C pentru cea de a treia și așa mai departe

A.7	Studiul face parte din Plan de Investigație Pediatrică?	da ☐	nu ☐
A.8	Numărul Deciziei EMA a Planului de Investigație Pediatrică		

B. DATELE DE IDENTIFICARE A SPONSORULUI RESPONSABIL PENTRU CERERE

B.1 Sponsorul B.1.1 Numele organizației: B.1.2 Numele persoanei de contact: B.1.2.1 Prenume B.1.2.2 Al doilea prenume B.1.2.3 Nume B.1.3 Adresa: B.1.3.1 Strada B.1.3.2 Localitatea B.1.3.3 Codul poștal B.1.3.4 Țara B.1.4 Telefon: B.1.5 Fax: B.1.6 e-mail:

B.2 Reprezentantul legal⁵¹ al sponsorului în UE pentru acest studiu (dacă este diferit de sponsor) B.2.1 Numele organizației: B.2.2 Numele persoanei de contact: B.2.2.1 Prenume B.2.2.2 Al doilea prenume B.2.2.3 Nume B.2.3 Adresa: B.2.3.1 Strada B.2.3.2 Localitatea B.2.3.3 Codul poștal B.2.3.4 Țara B.2.4 Telefon: B.2.5 Fax: B.2.6 e-mail:

B.3 STATUTUL SPONSORULUI: B.3.1 Comercial ☐ B.3.2 Non-comercial ☐
--

B.4 Resursa/Resursele financiare sau materiale pentru studiul clinic (se repetă dacă este necesar): B.4.1 Numele organizației: B.4.2 Țara:
B.5 Punctul de contact⁵² desemnat de sponsor în vederea informării cu privire la studiu B.5.1 Numele organizației: B.5.2 Denumirea oficială a punctului de contact (de exemplu, „Biroul de informații privitoare la studiu clinic”) B.5.3 Adresa: B.5.3.1 Strada B.5.3.2 Localitatea B.5.3.3 Codul poștal B.5.3.4 Țara

⁵¹ Conform prevederilor art. 67 și art. 68 ale OMSP nr. 904/25.07.2006 care transpun art. 19 al Directivei 2001/20/CE

⁵² În scopul evitării necesității actualizării permanente a datelor respective de contact, punctul de contact trebuie să asigure informație operațională și nu detalii referitoare la o „persoană”

B.5.4 Telefon:

B.2.5 Fax:

B.5.6 e-mail: (a se utiliza mai degrabă o adresă de e-mail operațională decât una personală)

C. DATELE DE IDENTIFICARE A SOLICITANTULUI (se bifează corespunzător)

C1. CERERE ADRESATĂ ANMDM

☐

C.1.1 Sponsor

☐

C.1.2 Reprezentant legal al sponsorului

☐

C.1.3 Persoană sau organizație autorizată de către sponsor pentru a face cererea

☐

C.1.4 În acest caz, se completează mai jos informațiile privind solicitantul, chiar dacă acestea sunt menționate și în alte părți ale formularului :

C.1.4.1 Organizație:

C.1.4.2 Numele persoanei de contact:

C.1.4.2.1 Prenume

C.1.4.2.2 Nume mijlociu

C.1.4.2.3 Nume

C.1.4.3 Adresa:

C.1.4.3.1 Strada

C.1.4.3.2 Localitatea

C.1.4.3.3 Codul poștal

C.1.4.3.4 Țara

C.1.4.4 Telefon:

C.1.4.5 Fax:

C.1.4.6 e-mail:

C.1.5 Cerere pentru primirea unei copii în format XML a datelor cererii pentru autorizarea studiului clinic (CASC)

C.1.5.1 Solicitați o copie a fișierului în format XML cu datele CASC salvate în EudraCT? da ☐ nu ☐

C.1.5.1.1 Dacă da, indicați adresele de e-mail la care să fie trimise (până la 5 adrese)

C.1.5.1.2 Solicitați transmiterea acestei copii printr-o conexiune protejată cu parolă⁵³? da ☐ nu ☐

Dacă răspunsul la întrebarea C.1.5.1.2 este nu, fișierul în format XML va fi transmis printr-o conexiune e-mail mai puțin protejată.

C2. CERERE ADRESATĂ COMISIEI DE ETICĂ (CE)

☐

C.2.1 Sponsor

☐

C.2.2 Reprezentant legal al sponsorului

☐

C.2.3 Persoană sau organizație autorizată de către sponsor pentru a face cererea.

☐

C.2.4 Investigator responsabil pentru cerere, dacă este cazul⁵⁴:

• Investigator coordonator (pentru studiu multicentric)

☐

• Investigator principal (pentru studiu unicentric)

☐

C.2.5 Se completează detaliile de contact ale solicitantului, chiar dacă acestea sunt menționate și în alte părți ale formularului :

C.2.5.1 Organizație:

C.2.5.2 Numele persoanei de contact:

C.2.5.2.1 Prenume

C.2.5.2.2 Al doilea prenume

C.2.5.2.3 Nume

⁵³ Pentru aceasta este necesar un cont EudraLink (pentru detalii, vezi <https://eudract.emea.europa.eu/document.html>)

⁵⁴ Conform legislației naționale

- C.2.5.3 Adresa:
 C. 2.5.3.1 Strada
 C. 2.5.3.2 Localitatea
 C. 2.5.3.3 Codul poștal
 C. 2.5.3.4 Țara
 C.2.5.4 Telefon:
 C.2.5.5 Fax:
 C.2.5.6 e-mail:

D. INFORMAȚII REFERITOARE LA FIECARE MIC

În această secțiune se vor prezenta informații despre fiecare “medicament vrac” înainte de operațiunile specifice studiului (pregătire pentru studiu „orb”, ambalare specifică studiului și etichetare) reprezentând medicament pentru investigație clinică testat, inclusiv pentru fiecare medicament comparator și pentru fiecare placebo, dacă este cazul. **Pentru placebo, completați direct secțiunea D.8.** Dacă studiul utilizează mai multe medicamente, se vor folosi pagini în plus iar fiecărui medicament i se va acorda câte un număr de ordine, secvențial, în secțiunea D.1.1. Dacă medicamentul este o combinație de mai multe substanțe active, informațiile trebuie precizate pentru fiecare substanță activă în parte.

D.1 Date de identificare a MIC

Se precizează care din MIC este descris mai jos, apoi se repetă, dacă este necesar, pentru fiecare MIC numerotat, care urmează a fi utilizat în studiu (se acordă numere de la 1 la n):

- | | |
|--|--------------------------|
| D.1.1 Aceasta se referă la MIC numărul: | (..) |
| D.1.2 MIC testat | ☐ |
| D.1.3 MIC utilizat drept comparator | ☐ |

D.2. STATUTUL MIC

D.2.1 MIC utilizat în studiul clinic are APP ? da ☐ nu ☐

Dacă MIC are APP în SM către care se trimite această cerere, dar denumirea comercială și DAPP nu sunt stabiliți în protocol, completați secțiunea D.2.2

D.2.1.1 Dacă da, specificați următoarele pentru medicamentul folosit în studiul clinic:

D.2.1.1.1 Denumirea comercială⁵⁵

D.2.1.1.1.1 Codul EV al medicamentului (dacă este cazul)

D.2.1.1.2 Denumirea DAPP

D.2.1.1.3 Numărul APP (dacă APP a fost eliberată de un SM al SEE)

D.2.1.1.4 MIC este modificat în raport cu APP? da ☐ nu ☐

D.2.1.1.4.1 Dacă da, specificați:

D.2.1.2 În ce țară a fost eliberată APP (.....)

D.2.1.2.1 Acesta este SM interesat către care se trimite această cerere da ☐ nu ☐

D.2.2 Situații în care MIC utilizat în studiu are APP în România, dar protocolul permite să se administreze subiecților studiului orice denumire comercială a MIC, care are APP în România, și MIC nu poate fi identificat clar înainte de începerea studiului

D.2.2.1 În protocol, tratamentul este definit numai prin substanța activă ? da ☐ nu ☐

D.2.2.1.1 Dacă da, se precizează substanța activă în D.3.8 sau D.3.9

D.2.2.2 În protocol, regimurile de tratament permit diferite combinații de medicamente autorizate în acord cu practica clinică locală la câteva sau la toate centrele de desfășurare a studiului în România da ☐ nu ☐

D.2.2.2.1 Dacă da, se precizează substanța activă în D.3.8 sau D.3.9

D.2.2.3 Medicamentele administrate ca MIC sunt definite ca aparținând unei grupe ATC⁶ da ☐ nu ☐

D.2.2.3.1 Dacă da, se precizează grupa ATC (nivelul 3 sau maxim care se poate preciza) în D.3.3

D.2.2.4 Altele: da ☐ nu ☐

⁵⁵ Din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

D.2.2.4.1 Dacă da, se precizează care

D.2.3 DMIC

D.2.3.1 DMIC complet

da ☐ nu ☐

D.2.3.2 DMIC simplificat

da ☐ nu ☐

D.2.3.3 Numai Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)

da ☐ nu ☐

D.2.4 Utilizarea MIC a mai fost autorizată într-un studiu clinic condus de sponsor în UE? **da** ☐ **nu** ☐

D.2.4.1 Dacă da, specificați în care SM

D.2.5 MIC a fost desemnat pentru această indicație ca medicament orfan în UE? **da** ☐ **nu** ☐

D.2.5.1 Dacă da, se precizează numărul alocat medicamentului în Registrul medicamentelor orfane⁵⁶:

D.2.6 MIC a constituit obiect de consiliere științifică în legătură cu acest studiu clinic? da ☐ nu ☐

D.2.6.1 Dacă da, indicați sursa consilierii științifice și atașați o copie cererii de autorizare a studiului clinic:

D.2.6.1.1 De la CHMP⁵⁷?

da ☐ nu ☐

D.2.6.1.2 De la AC a unui SM?

da ☐ nu ☐

D.3 DESCRIEREA MIC

D.3.1 Denumirea medicamentului, dacă este cazul⁵⁸:

D.3.2 Codul medicamentului, dacă este cazul⁵⁹:

D.3.3 Codul ATC, dacă este înregistrat oficial⁶⁰:

D.3.4 Forma farmaceutică (se utilizează termeni standard):

D.3.4.1 Este o formulare pediatrică?

Da ☐ nu ☐

D.3.5 Durata maximă a tratamentului unui subiect conform protocolului:

D.3.6 Doza admisă:

D.3.6.1 Prima doză în studiile clinice efectuate pentru prima dată la om (se specifică: pe zi sau doza totală; unități și calea de administrare):

D.3.6.2 Doza maximă admisă (se specifică: pe zi sau doza totală; unități și calea de administrare):

⁵⁶ În conformitate cu Registrul comunitar pentru medicamente orfane (Reglementarea nr. 141/2000: <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/index.htm>)

⁵⁷ Comitetul pentru medicamente pentru uz uman al Agenției Europene a Medicamentului (EMA)

⁵⁸ Se specifică numai în cazul în care nu există denumire comercială. Acesta este numele utilizat în mod obișnuit de către sponsor pentru identificarea MIC în documentația studiului (protocol, BI etc.)

⁵⁹ Se specifică numai în cazul în care nu există denumire comercială. Acesta este codul desemnat de sponsor care reprezintă numele utilizat în mod obișnuit de către sponsor pentru identificarea MIC în documentația studiului. De exemplu, un cod poate fi folosit pentru combinațiile de medicamente sau medicamente și dispozitive medicale

⁶⁰ Disponibil în RCP

D.3.7 Calea de administrare (se utilizează termeni standard):

D.3.8 Numele fiecărei substanțe active (DCI sau DCI propus, dacă este disponibil):

D.3.9 Alte nume disponibile pentru fiecare substanță activă (se precizează toate numele avute la dispoziție)

D.3.9.1 SRC⁶¹

D.3.9.2 Cod/Coduri curente ale sponsorului

D.3.9.3 Alte nume descriptive

D.3.9.4 Codul EV al substanței

D.3.9.5 Formulă moleculară completă

D.3.9.6 Descrierea chimică/biologică a substanței active

D.3.10 Concentrația (specificați toate concentrațiile care vor fi folosite):

D.3.10.1 Unitatea de măsură a concentrației:

D.3.10.2 Tipul de concentrație („număr exact”, „interval”, „mai mult de”, „până la”):

D.3.10.3 Concentrația (numeric).

D.3.11 Tipul de MIC

MIC conține o substanță activă:

D.3.11.1 de origine chimică? da ☐ nu ☐

D.3.11.2 de origine biologică / biotehnologică? (altele decât MIC pentru terapie avansată - MICTA) da ☐ nu ☐

Este:

D.3.11.3 MIC pentru terapie avansată (MICTA)? da ☐ nu ☐

D.3.11.3.1 medicament pentru terapie celulară somatică⁶²? da ☐ nu ☐

D.3.11.3.2 medicament pentru terapie genică⁶³? da ☐ nu ☐

D.3.11.3.3 medicament obținut prin inginerie tisulară⁶⁴? da ☐ nu ☐

D.3.11.3.4 combinație MICTA (care implică un dispozitiv medical?⁶⁵) da ☐ nu ☐

D.3.11.3.5 Comitetul pentru Terapii Avansate a elaborat o clasificare pentru acest medicament? da ☐ nu ☐

D.3.11.3.5.1 Dacă da, se precizează clasificarea respectivă și numărul de referință al acesteia da ☐ nu ☐

D.3.11.4 O combinație care include un dispozitiv medical dar nu implică o formă de terapie avansată da ☐ nu ☐

D.3.11.5 Un medicament radiofarmaceutic? da ☐ nu ☐

⁶¹ Serviciul de rezumate chimice (SRC)

⁶² Se completează și secțiunea D.4 - Terapie celulară, conform anexei 1, partea a IV-a a Directivei 2001/83/CE modificate, transpusă prin OMS nr. 615/01.06.2010

⁶³ Se completează și secțiunea D.5 – Terapie genică, conform Anexei 1, partea a IV-a a Directivei 2001/83/CE modificate, transpusă prin OMS nr. 615/01.06.2010

⁶⁴ Se completează și secțiunea D.6 - Medicament obținut prin inginerie tisulară, conform definiției din Art. 2(1)(b) al Regulamentului 1394/2007/CE

⁶⁵ Se completează și secțiunea D.7

⁶⁶ Modul de acțiune cuprinde o prezentare succintă a mijloacelor chimice, biochimice, imunologice sau biologice utilizate de MIC pentru realizarea acțiunii farmaceutice

⁶⁷ Ghidul privitor la strategiile de identificare și reducere a riscului în studiile clinice efectuate pentru prima dată la om cu medicamente pentru investigație clinică (EMA/CHMP/SWP/28367/2007 19 iulie 2007)

D.3.11.6 Un medicament imunologic (precum vaccin, alergen, ser imun)?

D.3.11.7 Un medicament derivat din plasmă ? da ☐ nu ☐

D.3.11.8 Alt medicament de extracție? da ☐ nu ☐

D.3.11.9 Un medicament recombinant? da ☐ nu ☐

D.3.11.10 Un medicament care conține organisme modificate genetic (OMG)? da ☐ nu ☐

D.3.11.10.1 A fost emisă autorizație pentru conținutul în OMG sau eliberarea în mediu a OMG? da ☐ nu ☐

D.3.11.10.2 Autorizația este în curs de emitere? da ☐ nu ☐

D.3.11.11 Un medicament din plante? da ☐ nu ☐

D.3.11.12 Un medicament homeopat da ☐ nu ☐

D.3.11.13 Un alt tip de medicament?

Dacă da, se precizează:

D.3. 12. Modul de acțiune (*text*⁶⁶)

D.3. 13. Un MIC care urmează a fi utilizat într-un studiu efectuat pentru prima dată la om?

D.3.13.1 Dacă da, s-au identificat factorii de risc conform recomandărilor FIH⁶⁷:

D.4. MIC PENTRU TERAPIE CELULARĂ SOMATICĂ (FĂRĂ MODIFICĂRI GENETICE)

D.4.1 Originea celulelor		
D.4.1.1 Autologă	da ☐	nu ☐
D.4.1.2 Alogenă	da ☐	nu ☐
D.4.1.3 Xenogenă		
D.4.1.3.1 Dacă da, se precizează specia de origine:	da ☐	nu ☐
D.4.2. Tipul de celule		
D.4.2.1 Celule stem	da ☐	nu ☐
D.4.2.2 Celule diferențiate	da ☐	nu ☐
D.4.2.2.1 Dacă da, se precizează tipul (de ex., keratinocinocite, fibroblaști, condrocite etc.)	da ☐	nu ☐
D.4.2.3 Alt tip		
D.4.2.3.1 Dacă da, se precizează:		

D.5. MIC PENTRU TERAPIE GENICĂ

D.5.1 Gena interesată/Genele interesate:		
D.5.2 Terapie genică <i>in vivo</i>	da ☐	nu ☐
D.5.3 Terapie genică <i>ex vivo</i>	da ☐	nu ☐
D.5.4 Tipul produsului pentru transferul de gene		

<i>154</i>	<i>Buletin Informativ</i>	
D.5.4.1 acid nucleic (de exemplu plasmide)	da ☐	nu ☐
Dacă da, se precizează		
D.5.4.1.1 dacă este liber	da ☐	nu ☐
D.5.4.1.2 dacă este complexat	da ☐	nu ☐
D.5.4.2 vector viral	da ☐	nu ☐
D.5.4.2.1 Dacă da, se precizează tipul: adenovirus,	da ☐	nu ☐
retrovirus, AAV,...:	da ☐	nu ☐
D.5.4.3 altele		
D.5.4.3.1 Dacă sunt alte tipuri, se precizează care:		
D.5.5 Celule somatice modificate genetic:	da ☐	nu ☐
Dacă da, se precizează originea celulelor:		
D.5.5.1 autologă	da ☐	nu ☐
D.5.5.2 alogenă	da ☐	nu ☐
D.5.5.3 xenogenă	da ☐	nu ☐
D.5.5.3.1 Dacă da, se precizează originea speciei:		
D.5.5.4 Se precizează ce alte tipuri de celule (celule hematopoietice stem,...)		

D.6 MEDICAMENT OBTINUT PRIN INGINERIE TISULARĂ

Indicația care determină caracterul de medicament obținut prin inginerie tisulară în contrast cu medicamentul pentru terapie celulară poate fi găsită în secțiunea E.1.1

D.6.1 Originea celulelor		
D.6.1.1 autologă	da ☐	nu ☐
D.6.1.2 alogenă	da ☐	nu ☐
D.6.1.3 xenogenă	da ☐	nu ☐
D.6.1.3.1 Dacă da, se precizează specia de origine:		
D.6.2. Tipul de celule		
D.6.2.1 Celule stem	da ☐	nu ☐
D.6.2.2 Celule diferențiate	da ☐	nu ☐
D.6.2.2.1 Dacă da, se precizează tipul (de ex., keratinocite, fibroblaști, condrocite etc.)		
D.6.2.3 Alt tip		
D.6.2.3.1 Dacă da, se precizează:	da ☐	nu ☐

D.7 MEDICAMENTE CARE CONȚIN DISPOZITIVE (DISPOZITIVE MEDICALE, PROTEZE ETC.)

D.7.1 Scurtă descriere a dispozitivului:

D.7.2 Denumirea dispozitivului

D.7.3 Dacă este implantabil

da ☐

nu ☐

D.7.4 Medicamentul conține:

D.7.4.1 Un dispozitiv medical

da ☐

nu ☐

D.7.4.1.1 Dispozitivul medical este marcat CE

da ☐

nu ☐

D.7.4.1.1.1 Organismul notificat este

D.7.4.2 Biomaterial

da ☐

nu ☐

D.7.4.3 Proteză

da ☐

nu ☐

D.7.4.4 Matrice

da ☐

nu ☐

D.7.4.5 Altele

da ☐

nu ☐

D.7.4.5.1 Dacă da, se precizează:

D.8. INFORMAȚII DESPRE PLACEBO (dacă sunt relevante) (se repetă dacă este necesar)

D.8.1 Se utilizează placebo:

da ☐

nu ☐

D.8.2 Se referă la placebo nr
(...)

D.8.3 Forma farmaceutică:

D.8.4 Calea de administrare:

D.8.5 Pentru care MIC este acest placebo? Se specifică numărul/numerele MIC din secțiunea D 1.1
(...)

D.8.5.1 Compoziția, în afară de substanța activă/ substanțele active:

D.8.5.2 Este identică în alte privințe cu MIC testat?

da ☐

nu ☐

D.8.5.2.1 Dacă nu, se precizează componenții principali:

D.9 LOCUL/LOCURILE ÎN CARE SE EFECTUEAZĂ CERTIFICAREA ELIBERĂRII SERIILOR DE CĂTRE PERSOANA CALIFICATĂ⁶⁸

Această secțiune se adresează MIC finite, adică medicamentelor randomizate, ambalate, etichetate și certificate pentru utilizare în studiul clinic. În cazul mai multor locuri sau al mai multor MIC eliberate, se utilizează pagini suplimentare și se dă fiecărui MIC un număr în secțiunea D.1.1 sau D.8.2. În cazul mai multor locuri, se precizează medicamentul certificat de către fiecare loc.

⁶⁸ În conformitate cu prevederile paragrafului 38, Anexa 13 a vol. 4 Eudralex

D.9.1 Secțiunea D.9.2 nu se completează pentru un MIC care: Are APP în UE și Provine din piața UE și Este folosit în studiul clinic fără modificări (de exemplu încapsulat) și Ambalarea și etichetarea pentru uzul local este efectuată conform art. 24 din OMSP nr. 903/2006 (care transpune art. 9.2 al Directivei 2005/28/CE). Dacă se întrunesc toate aceste condiții, se bifează căsuța ☐ și se face o listă a numerelor pentru fiecare MIC, inclusiv placebo din secțiunile D.1.1 și D.8.2 cărora li se aplică acestea. (....)	
D.9.2 Persoana responsabilă în Comunitate pentru certificarea MIC finit Acest loc este responsabil pentru certificarea (se precizează numărul/numerele pentru fiecare MIC, inclusiv placebo din secțiunea D.1.1 și D.8.2): (..); Se bifează căsuța corespunzătoare.....	
D.9.2.1 Fabricant	☐
D.9.2.2 Importator	☐
D.9.2.3 Numele organizației: D.9.2.4 Adresa D.9.2.4.1 Strada D.9.2.4.2 Localitatea D.9.2.4.3 Codul poștal D.9.2.4.4 Țara: D.9.2.5 Se precizează numărul autorizației de fabricație: D.9.2.5.1 Dacă nu există autorizație, se precizează motivele:	
<i>Dacă MIC nu are APP în UE dar este furnizat “vrac” și ambalarea finală și etichetarea pentru uzul local se efectuează conform art. 24 din OMSP nr. 903/2006 (care transpune art. 9.2 al Directivei 2005/28/CE), se specifică în secțiunea D.9.2 locul de certificare pentru eliberare a MIC de către persoana calificată pentru utilizare în studiul clinic</i>	

E. INFORMAȚII GENERALE DESPRE STUDIUL CLINIC

Această secțiune trebuie utilizată pentru furnizarea de informații referitoare la scopul, domeniul de aplicare și proiectul studiului clinic. Când protocolul include un sub-studiu în SM interesat, secțiunea E.2.3 trebuie completată cu informații despre sub-studiul respectiv. Pentru identificarea acestuia, se bifează căsuța referitoare la sub-studiu din rubrica „Obiectivul studiului” de mai jos.

E.1 STAREA PATOLOGICĂ SAU BOALA DE INVESTIGAT

--

E.6.1 Diagnostic	da ☐	nu ☐
E.6.2 Profilaxie	da ☐	nu ☐
E.6.3 Tratament	da ☐	nu ☐
E.6.4 Siguranță	da ☐	nu ☐
E.6.5 Eficacitate	da ☐	nu ☐
E.6.6 Farmacocinetică	da ☐	nu ☐
E.6.7 Farmacodinamie	da ☐	nu ☐
E.6.8 Bioechivalență	da ☐	nu ☐
E.6.9 Răspuns la doză	da ☐	nu ☐
E.6.10 Farmacogenetică	da ☐	nu ☐
E.6.11 Farmacogenomică	da ☐	nu ☐
E.6.12 Farmacoeconomie	da ☐	nu ☐
E.6.13 Altele	da ☐	nu ☐
E.6.13.1 Dacă este altul, se precizează care:		
E.7 TIPUL DE STUDIU⁷³		
E.7.1 Farmacologie umană (fază I)		
E.7.1.1 Prima administrare la om	da ☐	nu ☐
E.7.1.2 Studiu de bioechivalență	da ☐	nu ☐
E.7.1.3 Altele:		
E.7.1.3.1 Dacă sunt altele, se precizează care:		
E.7.2 De explorare terapeutică (fază II)	da ☐	nu ☐
E.7.3 De confirmare terapeutică (fază III)	da ☐	nu ☐
E.7.4 De utilizare terapeutică (fază IV)	da ☐	nu ☐

E.8 PROIECTUL STUDIULUI		
E.8.1 Controlat:	da ☐	nu ☐
Dacă da, se precizează:		
E.8.1.1 Randomizat	da ☐	nu ☐
E.8.1.2 Deschis:	da ☐	nu ☐
E.8.1.3 Simplu orb:	da ☐	nu ☐
E.8.1.4 Dublu orb	da ☐	nu ☐
E.8.1.5 Grup paralel:	da ☐	nu ☐
E.8.1.6 Încrucișat	da ☐	nu ☐

E.8.1.7 Altele:	da ☐	nu ☐
E.8.1.7.1 Dacă da, se precizează care:		
E.8.2 Dacă este controlat, se precizează comparatorul:		
E.8.2.1 Alt medicament/ alte medicamente	da ☐	nu ☐
E.8.2.2 Placebo	da ☐	nu ☐
E.8.2.3 Altul	da ☐	nu ☐
E.8.2.3.1 Dacă da, se precizează care:		
E.8.2.4 Numărul de brațe de tratament din studiu		

E.8.3 Un singur loc de desfășurare în România (a se vedea, de asemenea secțiunea G):	da ☐	nu ☐
E.8.4 Mai multe locuri de desfășurare în România (a se vedea, de asemenea secțiunea G):	da ☐	nu ☐
E.8.4.1 Numărul de locuri de desfășurare anticipate în România		
E.8.5 Mai multe State Membre ale UE:		
E.8.5.1 Numărul de locuri de desfășurare anticipate în SEE	da ☐	nu ☐
E.8.6 Studiul implică țări care nu fac parte din SEE?	da ☐	nu ☐
E.8.6.1 Studiu desfășurat atât în interiorul cât și în exteriorul SEE	da ☐	nu ☐
E.8.6.2 Studiu desfășurat complet în exteriorul SEE		
E.8.6.3 Dacă răspunsul la E.8.6.1 sau E.8.6.2 este da, se precizează regiunile în care se intenționează deschiderea locurilor de desfășurare a studiului (se repetă, după caz)		
E.8.6.4 Dacă răspunsul la E.8.6.1 sau E.8.6.2 este da, se precizează numărul de locuri de desfășurare anticipate în exteriorul SEE	da ☐	nu ☐
E.8.7 Studiu este prevăzut cu un comitet independent de monitorizare a datelor		

E.8.8 Definirea închiderii studiului; dacă este ultima vizită a ultimului subiect participant la studiu, se completează „UVUP”. În caz contrar, se precizează următoarele:

E.8.9 Durata estimată inițial a studiului⁷⁴ (ani, luni, zile)

E.8.9.1 În România	ani	luni	zile
E.8.9.2 În toate țările	ani	luni	zile

E.8.10 Data propusă pentru începerea recrutării

E.8.10.1 În România

E.8.10.2 În altă țară

F. SUBIECȚII STUDIULUI (POPULAȚIA DE STUDIU)

F.1 INTERVALUL DE VÂRSTĂ

⁷⁴ De la prima includere până la ultima vizită a ultimului subiect

F.1.1 Sub 18 ani	da ☐	nu ☐
Dacă da, se precizează numărul estimat de subiecți planificați din fiecare interval de vârstă pentru întregul studiu:		
	Nr. aprox. de pacienți ⁷⁵	
F.1.1.1 In utero	() da ☐	nu ☐
F.1.1.2 Nou-născuți prematur (sub 37 săptămâni de vârstă gestațională)	() da ☐	nu ☐
F.1.1.3 Nou-născuți (0-27 zile)	() da ☐	nu ☐
F.1.1.4 Sugari și copii mici (28 zile-23 luni)	() da ☐	nu ☐
F.1.1.5 Copii (2-11 ani)	() da ☐	nu ☐
F.1.1.6 Adolescenți (12-17 ani)	() da ☐	nu ☐
F.1.2 Adulți (18-65 ani)	() da ☐	nu ☐
F.1.3 Vârstnici (peste 65 ani)	() da ☐	nu ☐

F.2 SEX	
F.2.1 Feminin	☐
F.2.2 Masculin	☐

F.3 SUBIECȚII STUDIULUI		
F.3.1 Voluntari sănătoși	da ☐	nu ☐
F.3.2 Pacienți	da ☐	nu ☐
F.3.3 Populații vulnerabile specifice	da ☐	nu ☐
F.3.3.1 Femei de vârstă fertilă	da ☐	nu ☐
F.3.3.2 Femei de vârstă fertilă care folosesc metode contraceptive	da ☐	nu ☐
F.3.3.3 Gravide	da ☐	nu ☐
F.3.3.4 Femei care alăptează	da ☐	nu ☐
F.3.3.5 Situații de urgență	da ☐	nu ☐
F.3.3.6 Subiecți incapabili de a-și exprima personal consimțământul în cunoștință de cauză	da ☐	nu ☐
F.3.3.6.1 Dacă da, se precizează	da ☐	nu ☐
F.3.3.7. Altele		
F.3.3.7.1 Dacă da, se specifică:	da ☐	nu ☐

F.4 NUMĂRUL PLANIFICAT DE SUBIECȚI AI STUDIULUI:

⁷⁵ Numerele respective reprezintă estimări inițiale. Solicitanții nu sunt obligați să actualizeze informația respectivă iar numerele nu reprezintă o autorizare sau restricție privitoare la includerea numărului de pacienți în studiu. Numărul de subiecți a căror includere în studiu este aprobată este cel stabilit în versiunea autorizată a protocolului sau în amendamentele sale autorizate ulterioare

F.4.1 În România: ()
 F.4.2 Pentru studii multinaționale:
 F.4.2.1 În SEE: ()
 F.4.2.2 În întregul studiu: ()

F.5 PLANURI DE TRATAMENT SAU ÎNGRIJIRE A SUBIECTULUI DUPĂ ÎNCHEIEREA PARTICIPĂRII LA STUDIU

Se precizează (*text*):

G. LOC/LOCURI DE STUDIU CLINIC/INVESTIGATORI PROPUȘI ÎN ROMÂNIA

G1. Investigatorul coordonator (*pentru studiu multicentric*) sau investigatorul principal (*pentru studiu unicentric*)

G.1.1 Prenumele:
 G.1.2 Al doilea prenume:
 G.1.3 Numele:
 G.1.4 Calificarea (MD....)
 G.1.5 Adresa (la locul de muncă):
 G.1.5.1 Denumirea instituției
 G.1.5.2 Departamentul din cadrul instituției
 G.1.5.3 Strada
 G.1.5.4 Localitatea
 G.1.5.5 Codul poștal
 G.1.5.6 Țara
 G.1.6 Numărul de telefon:
 G.1.7 Numărul de fax:
 G.1.8 Adresa de e-mail:

G2. IIINVESTIGATORI PRINCIPALI (*pentru studiu multicentric; dacă este cazul, se utilizează formulare suplimentare*)

G.2.1 Prenumele:
 G.2.2 Al doilea prenume, dacă este cazul:
 G.2.3 Numele:
 G.2.4 Calificarea (MD....)
 G.2.5 Adresa (la locul de muncă):
 G.2.5.1 Strada
 G.2.5.2 Localitatea
 G.2.5.3 Codul poștal
 G.2.5.4 Țara
 G.2.6 Numărul de telefon
 G.2.7 Numărul de fax

G.2.8 Adresa de e-mail

G3. UNITATEA TEHNICĂ PRINCIPALĂ, CARE URMEAZĂ A FI UTILIZATĂ ÎN DESFĂȘURAREA STUDIULUI CLINIC

Laborator sau alte unități tehnice în care se centralizează măsurarea sau evaluarea criteriilor principale de evaluare (se completează de mai multe ori, dacă sunt mai multe organizații participante)

G.3.1 Organizația:
G.3.2 Departamentul
G.3.3 Numele persoanei de contact:
G.3.3.1 Prenumele
G.3.3.2 Al doilea prenume
G.3.3.3 Numele
G.3.4 Adresa (la locul de muncă)
G.3.4.1 Strada
G.3.4.2 Localitatea
G.3.4.3 Codul poștal
G.3.4.4 Țara
G.3.5 Numărul de telefon
G.3.6 Numărul de fax
G.3.7 Adresa de e-mail
G.3.8 Îndatoririle asumate prin contract:

G4. REȚELE CARE URMEAZĂ A FI IMPLICATE ÎN STUDIU

(de ex. Rețelele Pediatriche implicate în studiu)

G.4.1 Organizația:
G.4.2 Numele persoanei de contact:
G.4.2.1 Prenumele
G.4.2.2 Al doilea prenume
G.4.2.3 Numele
G.4.3 Adresa (la locul de muncă)
G.4.3.1 Strada
G.4.3.2 Localitatea
G.4.3.3 Codul poștal
G.4.3.4 Țara
G.4.4 Numărul de telefon
G.4.5 Numărul de fax
G.4.6 Adresa de e-mail
G.4.7 Activități realizate de rețea:

G5. ORGANIZAȚII CĂRORA SPONSORUL LE-A TRANSFERAT O PARTE DIN OBLIGAȚIILE ȘI FUNCȚIILE LEGATE DE STUDIU (se repetă în cazul existenței mai multor organizații)

G.5.1 Sponsorul și-a transferat o obligație majoră sau toate obligațiile și funcțiile cu privire la studiu unei alte organizații sau părți terțe da ☐ nu ☐

Se repetă în cazul existenței mai multor organizații:

G.5.1.1 Organizația:

G.5.1.2 Departamentul

G.5.1.3 Numele persoanei de contact:

G.5.1.3.1 Prenumele

G.5.1.3.2 Al doilea prenume

G.5.1.3.3 Numele

G.5.1.4 Adresa (la locul de muncă)

G.5.1.4.1 Strada

G.5.1.4.2 Localitatea

G.5.1.4.3 Codul poștal

G.5.1.4.4 Țara

G.5.1.5 Numărul de telefon

G.5.1.6 Numărul de fax

G.5.1.7 Adresa de e-mail

G.5.1.8 Toate obligațiile sponsorului da ☐ nu ☐

G.5.1.6 Monitorizarea da ☐ nu ☐

G.5.1.7 Relația cu autoritățile (de ex., pregătirea cererilor pentru AC și CE) da ☐ nu ☐

G.5.1.8 Recrutarea investigatorilor da ☐ nu ☐

G.5.1.9 Randomizarea tratamentului – IVRS⁷⁶ da ☐ nu ☐

G.5.1.10 Gestionarea datelor da ☐ nu ☐

G.5.1.11 Înregistrarea electronică a datelor da ☐ nu ☐

G.5.1.12 Raportare RAGNS da ☐ nu ☐

G.5.1.13 Audit de asigurare a calității da ☐ nu ☐

G.5.1.14 Analiza statistică da ☐ nu ☐

G.5.1.15 Conceperea documentelor medicale da ☐ nu ☐

G.5.1.16 Alte activități sub-contractate: da ☐ nu ☐

G.5.1.16.1 Dacă da, se specifică

H. AUTORITATEA COMPETENTĂ/COMISIA DE ETICĂ LA CARE SE REFERĂ CEREREA

⁷⁶ Interactive Voice Response System: folosit în mod obișnuit pentru randomizarea tratamentului și controlul expediției stocului de medicament

H.1 TIPUL DE CERERE

Dacă această cerere se adresează ANMDM, se bifează căsuța corespunzătoare Comisiei de etică (CE) și se precizează informațiile despre comisia de etică și invers

H.1.1 ANMDM☐**H.1.2 Comisia de etică**☐**H.2 INFORMAȚII DESPRE ANMDM/CNE**

H.2.1 Numele

H.2.2 Adresa:

H.2.2.1 Strada

H.2.2.2 Localitatea

H.2.2.3 Codul poștal

H.2.2.4 Țara

H.2.2.3 Data depunerii cererii:

H.3 AUTORIZARE/OPINIA

H.3.1 Urmează a fi solicitată

☐

H.3.2 Urmează a fi primită

☐

H.3.3 Obținută

☐

Dacă este obținută, se precizează:

H.3.3.1 Data autorizării/emiterii opiniei:

H.3.3.2 Autorizare acceptată/Opinie favorabilă

☐

H.3.3.3 Autorizare respinsă/Opinie nefavorabilă

☐

Dacă autorizarea este respinsă/opinia nefavorabilă, se precizează:

H.3.3.3.1 Motivele:

H.3.3.3.2 Data eventuală anticipată pentru redpunere:

I. SEMNĂTURA ȘI NUMELE TIPĂRIT ALE SOLICITANTULUI ÎN ROMÂNIAI.1 Prin prezenta confirm că/confirm în numele sponsorului că *(se șterge ceea ce nu este aplicabil)*

- informațiile prezentate în această cerere sunt corecte;
- documentele atașate redau în mod corect informațiile avute la dispoziție
- studiul clinic se va desfășura conform protocolului
- studiul clinic se va desfășura și se vor înainta RAGNS și informațiile despre rezultate, conform reglementărilor aplicabile;

I.2 SOLICITANT AL CERERII CĂTRE ANMDM (conform declarației din secțiunea C.1): I.2.1 Data: I.2.2 Semnătura ⁷⁷ : I.2.3 Numele tipărit:
I.3 SOLICITANT AL CERERII CĂTRE COMISIA DE ETICĂ (conform declarației din secțiunea C.2): I.3.1 Data: I.3.2 Semnătura ⁷⁸ : I.3.3 Numele tipărit:

*ANEXA Nr. 2
la ghid*

FORMULAR PENTRU NOTIFICAREA CĂTRE AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE (ANMDM) A UNUI AMENDAMENT IMPORTANT LA UN STUDIU CLINIC CU UN MEDICAMENT DE UZ UMAN ȘI CEREREA CĂTRE COMISIA DE ETICĂ (CE) ÎN VEDEREA FORMULĂRII OPINIEI

(conform Secțiunii III.7.b a Ghidului detaliat privitor la 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 clinic⁷⁹)

Se completează de către ANMDM/CE:

Data primirii cererii:	Motive pentru respingere/opinie negativă: Data:	☐
Data începerii procedurii:	Autorizare/opinie pozitivă Data:	☐
Numărul de înregistrare al studiului la ANMDM: Numărul de înregistrare al studiului la CE:	Cerere de retragere a amendamentului Data:	☐

Se completează de către solicitant:

Acest formular este comun atât pentru cererea de autorizare a unui amendament important de către ANMDM cât și pentru cererea de formulare a opiniei de către CE. În secțiunea A se va indica scopul relevant.

A. TIPUL DE NOTIFICARE

A.1 Numele Statului Membru în care se depune cererea de notificare a amendamentului important:	☐ ☐ ☐
A.2 Notificare pentru autorizare adresată ANMDM:	
A.3 Notificare pentru opinia CE:	

⁷⁷ Cererea adresată numai ANMDM trebuie semnată de solicitantul către ANMDM

⁷⁸ Cererea adresată Comisiei de etică trebuie semnată de solicitantul către CE

⁷⁹ OJ, C82, 30.3.2010, p. 1; în continuare numit "Ghidul detaliat CT-1"

B. DATE DE IDENTIFICARE A STUDIULUI (în cazurile în care amendamentul se referă la mai multe studii, în acest formular secțiunea se repetă, după caz)

B.1. Amendamentul important se referă la mai multe studii ale aceluiași MIC⁸⁰ da ☐ nu ☐

B.1.1 Dacă da, se repetă această secțiune, după caz

B.2 Numărul EudraCT:

B.3 Numele complet al studiului:

B.4 Numărul codului, versiunea și data protocolului sponsorului:

C. DATE DE IDENTIFICARE A SPONSORULUI RESPONSABIL DE SOLICITARE

C.1 Sponsorul

C.1.1 Organizația:

C.1.2 Numele persoanei de contact:

C.1.3 Adresa:

C.1.4 Numărul de telefon:

C.1.5 Numărul de fax:

C.1.6 Adresa de e-mail:

C.2 Reprezentantul legal⁸¹ al sponsorului în Uniunea Europeană pentru acest studiu (dacă este diferit de sponsor)

C.2.1 Organizația

C.2.2 Numele persoanei de contact

C.2.3 Adresa

C.2.4 Numărul de telefon

C.2.5 Numărul de fax

C.2.6 Adresa de e-mail

D. DATE DE IDENTIFICARE A SOLICITANTULUI (se bifează căsuța corespunzătoare)

D.1 Cerere adresată ANMDM

D.1.1 Sponsorul ☐

D.1.2 Reprezentantul legal al sponsorului ☐

D.1.3 Persoană sau organizație autorizată de sponsor în vederea transmiterii cererii ☐

D.1.4 Se completează:

D.1.4.1 Organizația:

D.1.4.2 Numele persoanei de contact:

D.1.4.3 Adresa:

D.1.4.4 Numărul de telefon:

D.1.4.5 Numărul de fax:

D.1.4.6 Adresa de e-mail:

⁸⁰ Conform Secțiunii III.7. a Ghidului detaliat CT-1

⁸¹ Conform art. 67 din OMSP nr. 904/2006, care transpune art. 19 al Directivei 2001/20/CE

D.1 Cerere adresată CE	
D.2.1 Sponsorul	☐
D.2.2 Reprezentantul legal al sponsorului	☐
D.2.3 Persoana sau organizația autorizată de sponsor să trimită cererea	☐
D.2.4 Investigatorul responsabil pentru cerere, dacă este cazul ⁸²	
- Investigatorul coordonator (pentru studii multicentrice)	☐
- Investigatorul principal (pentru studii unicentrice):	☐
D.2.5 Se completează:	
D.2.5.1 Organizația:	
D.2.5.2 Numele persoanei de contact:	
D.2.5.3 Adresa:	
D.2.5.4 Numărul de telefon:	
D.2.5.5 Numărul de fax:	
D.2.5.6 Adresa de e-mail:	

E. DATE DE IDENTIFICARE A AMENDAMENTULUI IMPORTANT

E.1 Numărul de cod, versiunea și data aplicate amendamentului important de către sponsor, pentru respectivul studiu clinic:		
E.2. Tipul amendamentului important		
	da ☐	nu ☐
<i>E.2.1 Amendament al informațiilor din formularul de cerere</i>		
E.2.2 Amendament la protocol	da ☐	nu ☐
E.2.3 Amendament la alte documente anexate formularului inițial de cerere	da ☐	nu ☐
<i>E.2.3.1 Dacă da, se precizează care:</i>		
E.2.4 Amendament la alte documente sau informații:	da ☐	nu ☐
<i>E.2.4.1 Dacă da, se precizează:</i>		
<i>E.2.5 Acest amendament se referă în principal la măsuri urgente de siguranță deja implementate⁸³</i>	da ☐	nu ☐
	da ☐	nu ☐
E.2.6 Acest amendament notifică o întrerupere temporară a studiului: ⁸⁴	da ☐	nu ☐
E.2.7 Acest amendament cere redeschiderea studiului: ⁸⁵		

⁸² Conform legislației naționale

⁸³ Conform subcapitolului III.9 a Ghidului detaliat CT-1

⁸⁴ Conform subcapitolului III.10 a Ghidului detaliat CT-1

⁸⁵ Conform subcapitolului III.10 a Ghidului detaliat CT-1

E.3 Motivele amendamentului important:		
E.3.1 Modificări ale siguranței și confortului subiecților	da ☐	nu ☐
E.3.2 Modificări ale interpretării documentelor / valorii științifice a studiului	da ☐	nu ☐
E.3.3 Modificări ale calității MIC	da ☐	nu ☐
E.3.4 Modificări în conducerea sau desfășurarea studiului	da ☐	nu ☐
E.3.5 Schimbarea/Adăugarea unui investigator principal/unor investigatori principali/coordonatori	da ☐	nu ☐
E.3.6 Schimbarea/Adăugarea unui loc de investigație /unor locuri de investigație		nu ☐
E.3.7 Altă modificare		nu ☐
E.3.7.1 Dacă da, se precizează:	da ☐	nu ☐
E.3.8 Alt caz		nu ☐
E.3.8.1 Dacă da, se precizează:		nu ☐

E.4 Informații privind întreruperea temporară a studiului⁸⁶		
E.4.1 Data întreruperii temporare (ZZ/LL/AAAA)		
E.4.2 A fost oprită recrutarea	da ☐	nu ☐
E.4.3 A fost oprit tratamentul	da ☐	nu ☐
E.4.4 Numărul de pacienți cărora li se administrează încă tratament la momentul opririi temporare în România		
E.4.5 Scurtă descriere (text)		
- Justificarea întreruperii temporare a studiului		
- Propunerea de management al pacienților cărora li se administrează încă tratament la momentul întreruperii temporare (text)		
- Consecințele întreruperii temporare asupra evaluării rezultatelor, precum și asupra raportului risc/beneficiu general al medicamentului pentru investigație clinică (text).		

F. DESCRIEREA FIECĂRUI AMENDAMENT IMPORTANT⁸⁷ (text):

Formulare anterioară și curentă, în format „Urmărire modificări”	Noua formulare	Observații/Explicații/Motive pentru care se propune amendamentul important

G. SCHIMBAREA LOCULUI/LOCURILOR DE DESFĂȘURARE A STUDIULUI CLINIC SAU A INVESTIGATORULUI/INVESTIGATORILOR ÎN ROMÂNIA

⁸⁶ Conform subcapitolului III.10 a Ghidului detaliat CT-1

⁸⁷ Conform secțiunii III.7.c a Ghidului detaliat CT-1. Sponsorul poate depune documentația respectivă pe o foaie separată

G.1 Tipul de schimbare G.1.1 Adăugarea unui nou loc de investigație G.1.1.1 Investigator principal (se completează datele de mai jos) G.1.1.1.1 Prenume G.1.1.1.2 Al doilea prenume, dacă este cazul G.1.1.1.3 Nume G.1.1.1.4 Calificare (medic, ...) G.1.1.1.5 Adresa de la locul de muncă G.1.2 Eliminarea unui loc de desfășurare a studiului G.1.2.1. Investigator principal (se completează datele de mai jos) G.1.2.1.1 Prenume G.1.2.1.2 Al doilea prenume, dacă este cazul G.1.2.1.3 Nume G.1.2.1.4 Calificare (medic, ...) G.1.2.1.5 Adresa de la locul de muncă G.1.3 Schimbarea investigatorului coordonator (se completează datele de mai jos cu referire la investigatorul coordonator) G.1.3.1 Prenume G.1.3.2 2 Al doilea prenume, dacă este cazul G.1.3.3 Nume G.1.3.4 Calificare (medic, ..) G.1.3.5 Adresa de la locul de muncă G.1.3.6 Numele fostului investigator coordonator G.1.4 Schimbarea investigatorului principal la un loc curent de investigație (se completează datele de mai jos cu referire la noul investigator principal) G.1.4.1 Prenume G.1.4.2 2 Al doilea prenume, dacă este cazul G.1.4.3 Nume G.1.4.4 Calificare (medic, ...) G.1.4.5 Adresa de la locul de muncă G.1.4.6 Numele fostului investigator principal:
--

H. SCHIMBAREA INDICAȚIILOR TRANSMISE ANMDM PENTRU COMUNICAREA CU SPONSORUL

H.1 Schimbarea adresei de e-mail pentru comunicarea referitoare la cerere*		
H.2 Modificarea cererii de primire a unei copii în format XML a datelor cererii de autorizare studiului clinic (CASC)		
H.2.1 Solicitați o copie a fișierului XML cu datele CASC salvate în EudraCT?	da ☐	nu ☐
H.2.1.1. Dacă da, se indică adresele de e-mail pentru transmitere (până la 5 adrese)	da ☐	nu ☐
H.2.2 Solicitați transmiterea acestei copii prin conexiune protejată/conexiuni protejate cu parolă ⁸⁸ ?	da ☐	nu ☐
Dacă nu, fișierul în format .xml va fi transmis printr-o conexiune/prin conexiuni de e-mail mai puțin protejată(e).		
H.2.3 Solicitați oprirea mesajelor la o adresă de e-mail la care s-a solicitat anterior transmiterea?	da ☐	nu ☐
H.2.3.1 Dacă da, furnizați adresa/adresele de e-mail la care nu mai trebuie transmise informații	da ☐	nu ☐
(* Acest aspect își produce efectul de la momentul în care cererea este procesată în EudraCT)		

I. LISTA DOCUMENTELOR CARE ÎNSOȚESC FORMULARUL DE CERERE (conform subcapitolului III.7 al Ghidului detaliat CT-1)

Se depun numai documentele relevante și/sau, când este cazul, se face referire clară la documentele deja depuse. Se fac referiri clare la orice modificare de pe pagini diferite și se depun formulările anterioare și cele noi. Se bifează în căsuța/căsuțele corespunzătoare:

I.1 Scrisoarea de intenție	☐
I.2 Extras din documentul modificat și completat conform secțiunii 3.7 a Ghidului detaliat CT-1 (dacă nu este cuprins în Partea F a prezentului formular	
I.3 Versiunea nouă integrală a documentului ⁸⁹	
I.4 Informația de susținere a amendamentului	
I.5 Documentul revizuit în format XML și copie a formularului inițial de cerere, cu evidențierea datelor amendate	☐
I.6 Comentarii asupra aspectelor de noutate ale amendamentului, dacă este cazul:	☐

J. SEMNĂTURA SOLICITANTULUI DIN STATUL MEMBRU

J. 1 Prin prezenta confirm că/confirm în numele sponsorului că (se șterge unde nu este cazul)

- informațiile prezentate în aceasta cerere sunt corecte;
- studiul se va desfășura conform protocolului, reglementărilor naționale și Regulilor de bună practică în studiul clinic;
- consider că este justificată aprobarea a acestui amendament;

J.2 SOLICITANT AL CERERII ADRESATE ANMDM (conform Secțiunii D.1):

☐

J.2.1 Semnătura⁹⁰:

J.2.2 Numele tipărit:

J.2.3 Data:

⁸⁸ În acest caz, este nevoie de un cont EudraLink (pentru detalii, vezi <https://eudract.ema.europa.eu/>)

⁸⁹ Conform secțiunii III.7.c a Ghidului detaliat CT-1

J.3 SOLICITANT AL CERERII ADRESATE COMISIEI DE ETICĂ (conform Secțiunii C.2): ☐

J.3.1 Semnătura⁹¹:

J.3.2 Numele tipărit:

J.3.3 Data:

ANEXA Nr. 3.
la ghid

FORMULAR PENTRU DECLARAREA ÎNCHIDERII UNUI STUDIU CLINIC CU UN MEDICAMENT DE UZ UMAN ADRESATĂ AGENȚIEI NAȚIONALE A MEDICAMENTULUI ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE (ANMDM) ȘI COMISIEI DE ETICĂ (CE)

(conform secțiunii IV.2.1 a Ghidului detaliat privitor la 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 clinic⁹²)

Se completează de către ANMDM/CE:

Data primirii declarației:	Numărul de înregistrare al studiului la ANMDM: Numărul de înregistrare al studiului la CE:
-----------------------------------	---

Se completează de către solicitant:

A. STATUL MEMBRU ÎN CARE SE FACE DECLARAȚIA:

B. DATE DE IDENTIFICARE A STUDIULUI

B.1 Numărul EudraCT:	(..)
B.2 Codul protocolului dat de sponsor:	(..)
B.3 Denumirea completă a studiului:	

C. DATE DE IDENTIFICARE A SOLICITANTULUI (se bifează căsuța corespunzătoare)

C1. Declarația către ANMDM	☐
C.1.1 Sponsor	☐
C.1.2 Reprezentant legal al sponsorului	☐
C.1.3 Persoană sau organizație autorizată de către sponsor pentru a face declarația.	☐
C.1.4 În acest caz, se completează:	
C.1.4.1 Organizația:	
C.1.4.2 Numele persoanei de contact:	
C.1.4.3 Adresa:	
C.1.4.4 Numărul de telefon:	☐
C.1.4.5 Numărul de fax:	
C.1.4.6 Adresa de e-mail:	

⁹⁰ Cererea adresată numai ANMDM trebuie semnată de Solicitantul către ANMDM

⁹¹ Cererea adresată Comisiei de etică trebuie semnată de Solicitantul către CE

⁹² OJ, C82, 30.3.2010, p. 1; în continuare numit "Ghidul detaliat CT-1"

² Conform legislației naționale

³ Conform subcapitolului IV.2 a Ghidului detaliat CT-1

C2. Declarația către CE	☐
C.2.1 Sponsor	
C.2.2 Reprezentant legal al sponsorului	☐
C.2.3 Persoană sau organizație autorizată de către sponsor pentru a face declarația.	☐
C.2.4 Investigator responsabil pentru cerere, dacă este cazul ⁹³ :	☐
- Investigator coordonator (pentru studiu multicentric)	☐
- Investigator principal (pentru studiu unicentric)	☐
C.2.5 În acest caz, se completează:	
C.2.5.1 Organizația:	
C.2.5.2 Numele persoanei de contact:	
C.2.5.3 Adresa :	
C.2.5.4 Numărul de telefon:	
C.2.5.5 Numărul de fax:	
C.2.5.6 Adresa de e-mail:	

D. ÎNCHIDEREA STUDIULUI

D.1 Data închiderii studiului în toate statele interesate	
D.1.1 (ZZ/LL/AAAA)	
D.2 Este o închidere prematură a studiului?³	da ☐ nu ☐
D.2.1 Dacă da, se precizează data:	(ZZ/LL/AAAA)
D.2.2 Scurtă descriere într-o anexă (<i>text</i>)	
D.2.2.1 Justificarea închiderii premature a studiului	
D.2.2.2 Numărul pacienților cărora li se administra încă tratament în momentul închiderii premature a studiului în România și propunerea de abordare medicală a acestora	
D.2.2.3 Consecințele închiderii premature asupra evaluării rezultatelor și raportului global risc/beneficiu al MIC	

E. SEMNĂTURA SOLICITANTULUI ÎN STATUL MEMBRU:

E.1 Prin prezenta confirm că /confirm în numele sponsorului că (se șterge unde nu este cazul):

- informația prezentată în această declarație este corectă
- în termenul stabilit, conform cu ghidurile ANMDM care transpun recomandările Comisiei Europene, se va depune rezumatul raportului asupra studiului clinic.⁴

E.2 SOLICITANT AL CERERII ADRESATE ANMDM (conform Secțiunii C1):

E.2.1 Data:

E.2.2 Semnătura:

E.2.3 Nume tipărit:

E.3 SOLICITANT AL CERERII ADRESATE COMISIEI DE ETICĂ (conform Secțiunii C2):

E.3.1 Data:

E.3.2 Semnătura:

E.3.3 Nume tipărit:

⁴ Conform subcapitolului IV.3 al Ghidului detaliat CT-1

HOTĂRÂREA**Nr. 23/03.09.2010****referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație
pentru medicamentele de uz uman**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

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

Art. 2. - La data intrării în vigoare a prezentei hotărâri se abrogă Hotărârea Consiliului științific nr. 1/2009 referitoare la aprobarea Ghidului privind buna practică de fabricație pentru medicamentele de uz uman.

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

HOTĂRÂREA

Nr. 24/03.09.2010

**referitoare la aprobarea modalității de soluționare a cererilor pentru
autorizarea/reînnoirea autorizației de punere pe piață pentru medicamente de
uz uman depuse la Agenția Națională a Medicamentului (ANM)
înainte de anul 2007**

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Articol unic. - Se aprobă modalitatea de soluționare a cererilor pentru autorizarea/reînnoirea autorizației de punere pe piață pentru medicamente de uz uman depuse la Agenția Națională a Medicamentului înainte de anul 2007, conform anexei care face parte integrantă din prezenta hotărâre.

PREȘEDINTELE

Consiliului științific

al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Acad. Prof. Dr. Leonida Gherasim

**Modalitatea de soluționare a cererilor pentru autorizarea/reînnoirea autorizației
de punere pe piață pentru medicamente de uz uman depuse
la Agenția Națională a Medicamentului (ANM)
înainte de anul 2007**

Având în vedere că pentru o serie de cereri pentru autorizarea/reînnoirea autorizației de punere pe piață pentru medicamente de uz uman, depuse la ANM înainte de anul 2007, nu sunt îndeplinite în totalitate cerințele prevăzute în reglementările legale în vigoare, cu toate solicitările repetate transmise de agenție deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) pentru completarea documentației de susținere a cererilor și luând în considerare că aceste cereri au fost evaluate de cel puțin 2 – 3 ori până la această dată, precum și datorită lipsei de resurse umane corespunzătoare/personal de specialitate cu care se confruntă agenția, se va aplica următoarea modalitate de soluționare a acestor cereri:

- pe măsură ce solicitanții vor răspunde solicitărilor agenției de completare și actualizare a documentației de susținere a cererilor pentru autorizarea/reînnoirea autorizației de punere pe piață depuse la ANM înainte de anul 2007, acestea se vor evalua în mod definitiv, rezultând fie autorizarea medicamentului, fie respingerea cererii, în situația în care documentația depusă este incompletă/necorespunzătoare.
- dacă solicitanții nu vor răspunde solicitărilor de completare și actualizare a documentației de susținere a cererilor pentru autorizarea/reînnoirea autorizației de punere pe piață depuse la ANM înainte de anul 2007, în termen de un an de la data comunicării adresei de solicitare, aceste cereri vor fi radiate în conformitate cu prevederile Ordinului ministrului sănătății nr. 1203/2006.

HOTĂRÂREA

Nr. 25/03.09.2010

referitoare la aprobarea finalizării procedurii de aprobare prin ordin al ministrului sănătății a unor hotărâri cu caracter normativ ale Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. I. - Se aprobă finalizarea procedurii administrative de aprobare prin ordin al ministrului sănătății a următoarelor hotărâri (HCS) cu caracter normativ ale Consiliului științific al Agenției Naționale a Medicamentului:

Art. 1. - HCS nr. 12/26.06.2009 referitoare la completarea art. 26 din reglementările privind autorizarea de fabricație/import a producătorilor și importatorilor de medicamente de uz uman, inclusiv cele pentru investigație clinică și acordarea certificatului de bună practică de fabricație în cazul fabricanților de medicamente și/sau substanțe active, aprobate prin HCS nr. 19/2008 (OMS nr. 312/2009);

Art. 2. - HCS nr. 13/26.06.2009 referitoare la aprobarea modificării Reglementărilor privind exportul medicamentelor de uz uman, aprobate prin HCS nr. 16/2006 (OMS nr. 894/2006);

Art. 3. - HCS nr. 14/26.06.2009 referitoare la aprobarea modificării și completării Procedurii de eliberare a autorizațiilor de import paralel pentru medicamente de uz uman, aprobate prin HCS nr. 2/2007 (OMS nr. 1962/2008);

Art. 4. - HCS nr. 16/27.11.2009 referitoare la aprobarea modificării Reglementărilor privind autorizarea de punere pe piață și supravegherea medicamentelor de uz uman, aprobate prin HCS nr. 11/31.03.2006 (OMS nr. 895/2006);

Art. 5. - HCS nr. 20/27.11.2009 referitoare la aprobarea modificării modelelor europene ale prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe

piață în România, aprobate prin HCS nr. 2/27.01.2006 (OMS nr. 399/2006);

Art. 6. - HCS nr. 21/27.11.2009 referitoare la aprobarea modificării termenilor care trebuie folosiți în redactarea prospectului, rezumatului caracteristicilor produsului și informațiilor privind etichetarea pentru medicamentele autorizate de punere pe piață în România, aprobate prin HCS nr. 3/27.01.2006 (OMS nr. 400/2006);

Art. 7. - HCS nr. 2/23.03.2010 referitoare la aprobarea completărilor la ghidul de bună practică de distribuție angro de medicamente aprobat prin Ordinul ministrului sănătății publice nr. 1963/02.12.2008 (OMSP nr. 1963//2009);

Art. 8. - HCS nr. 4/23.03.2010 referitoare la aprobarea Normelor privind procedura administrativă a Agenției Naționale a Medicamentului de gestionare a variațiilor (OMSP nr. 874/2006);

Art. 9. - HCS nr. 12/07.06.2010 referitoare la aprobarea Normelor privind clasificarea pentru eliberare a medicamentelor de uz uman (OMS nr. 679/2003).

Art. II. - Prezentele hotărâri (Art. 1-9) 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

HOTĂRÂREA

Nr. 26/03.09.2010

referitoare la aprobarea introducerii în România a Sistemului Național de Trasabilitate a Medicamentelor

Consiliul științific al Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM), constituit în baza Ordinului ministrului sănătății nr. 1123/18.08.2010, întrunit la convocarea președintelui ANMDM în ședința ordinară din 03.09.2010, 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, adoptă următoarea

HOTĂRÂRE

Art. 1. - În scopul asigurării trasabilității medicamentelor pe tot lanțul de fabricație și distribuție până la nivel de pacient, a verificării corectitudinii prescrierii și eliberării medicamentelor cu sau fără prescripție medicală, a depistării medicamentelor contrafăcute și prevenirii pătrunderii acestora în rețeaua de distribuție (distribuitori angro, farmacii), a combaterii existenței circuitelor paralele de vânzare a medicamentelor, respectiv a garantării unei retrageri rapide a seriilor de medicamente neconforme sau în cazuri de urgențe sanitare, ANMDM va realiza un sistem informatic integrat și anume Sistemul Național de Trasabilitate a Medicamentelor (SNTM).

Art. 2. – În termen de 6 luni de la aprobarea acestei hotărâri, ANMDM va crea și gestiona SNTM prin atribuirea de etichete informatice pentru toate medicamentele autorizate de punere pe piață în România în acord cu prevederile Legii nr. 95/2006 privind reforma în domeniul sănătății, Titlul XVII – Medicamentul, cu modificările și completările ulterioare.

Art. 3. – Etichetele informatice se vor elibera producătorilor/importatorilor români de medicamente, respectiv distribuitorilor angro autorizați în România care intenționează să introducă pe piață medicamente de uz uman.

Art. 4. – Implementarea acestui sistem se va realiza de către toate părțile implicate în termen de 12 luni de la data publicării de către ANMDM a modului de funcționare sistemului.

Art. 5.- Prezenta hotărâre nu impune obligația DAPP de a solicita la ANMDM variații referitoare la modificarea designului și inscripționării ambalajului secundar, în sensul acestei hotărâri.

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

Lista seriilor de medicamente retrase în trim. III 2010

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc.	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
1	Cefort 1 g	Pulb. pt. sol. perf.	1g	Ceftriaxonum	Panpharma Franța/Antibiotice S.A. România	P053125, P053126, P053127, P053128, P053129, P053130 (exp. 10.2011)	Folosirea unei substanțe active sterilizată de un fabricant neautorizat	Distrugere	02.07.2010
2	Bicarbonat de sodiu 8,4%	Soluție perfuzabilă	8,4%	Natrii Hydrogeni Carbonas	B.Braun Melsungen AG, Germania/B.Braun Melsungen AG, Germania	0042A121 (exp.12.2011)	Neconformități privind inscripționarea ambalajului primar și redactarea prospectului	Distrugere	22.07.2010
3	Triquilar	Drajeuri	50mg	Combinații	Bayer Schering Pharma AG, Germania/Bayer Schering Pharma AG, Germania	84141A, 84140A	Neconformități privind inscripționarea ambalajului primar și a prospectului	Distrugere	02.08.2010
4	Digoxin 0,5mg/2ml	Soluție injectabilă	0,5mg/2ml	Digoxinum	Zentiva SA România/Zentiva SA România	2031209 (exp.11.2013)	Neconformitate privind ambalajul secundar	Distrugere	09.08.2010
5	Furosemid 20mg/2ml	Soluție injectabilă	20mg/2ml	Furosemidum	Zentiva Sa România/Zentiva SA România	4291209 (exp.11.2013)	Neconformitate privind ambalajul secundar	Distrugere	09.08.2010
6	Aminofilină Arena 100mg	Comprimate	100mg	Aminofilinum	Arena Group SA, România/Arena Group SA, România	2910809 (exp. 07.2012), 3260909 (exp.08.2012), 01510209 (exp. 01.2012)	Necorespunzător la parametrul „Culoare”	Distrugere	25.08.2010
7	Travogen	Cremă	10mg/g	Isoconazolum	Intendis Manufacturing SPA, Italia/Intendis GmbH, Germania	93104A	Nerespectarea formulei de fabricație	Distrugere	26.08.2010

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc.	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
8	Aspirin	Comprimate	500mg	Acid acetilsalicilic	Bayer Bitterfeld GmbH, Germania/Bayer SRL, România	BTA7ZX0, BTA80E0	Neconformități privind inscripționarea ambalajului secundar și a prospectului	Distrugere	08.09.2010
9	Aspirin Plus C	Comprimate efervescente	-	Combinații	Bitterfeld GmbH – Germania/ Bayer SRL, România	BTA8AX1, BTA8AX0, BTA82E0	Neconformități privind inscripționarea ambalajului secundar și a prospectului	Distrugere	08.09.2010
10	Berocca, Calciu și Magneziu	Comprimate efervescente	-	Combinații	Bayer Sante Familiale, Franța/Bayer SRL, România	L4S300	Neconformități privind inscripționarea ambalajului secundar și a prospectului	Distrugere	08.09.2010
11	Cal-C-Vita	Comprimate efervescente	-	Combinații	Lab. Roche Nicolas SA, Franța/Bayer SRL, România	L4R428, L4R429, L4R473, L4R474, L4R519, L4R521	Neconformități privind inscripționarea ambalajului secundar și a prospectului	Distrugere	08.09.2010
12	Canesten Gyn 3	Comprimate vaginale	200mg	Clotrimazolum	Bayer Healthcare AG, Germania/Bayer SRL, România	BXFED02, BXFESR1	Neconformități privind inscripționarea ambalajului secundar și a prospectului	Distrugere	08.09.2010
13	Ceclozone MR 375mg	Compr. cu elib. prelungită	375mg	Cefaclorum	Ozone Laboratories, România/Labormed Pharma, România	1987131 (exp. 12.2010)	Necorespunzător la parametrul „Substanțe înrudite chimic”	Distrugere	14.09.2010
14	Sotret 10mg	Capsule moi	10mg	Isotretinoinum	Terapia SA, România/Ranbaxy UK Limited, Marea Britanie	2035773	Necorespunzător la parametrul „Substanțe înrudite chimic”	Distrugere	16.09.2010
15	Proctosan Forte, Proctosan	Supozitoare, Cremă rectală	-	Bufexamac	Stada Hemofarm SRL, România/Stada Hemofarm SRL, România	Toate seriile	Retragerea ca urmare a recomandării Agenției Europene a Medicamentului	Distrugere	20.09.2010

Nr crt	Produs retras	Forma farmaceutică	Conc.	DCI	Producător/ DAPP	Serie	Motivul retragerii	Acțiune propusă	Data retragerii
16	Aspirin 500mg, comprimate	comprimate	500mg	Acid acetilsalicilic	Bayer Bitterfeld GmbH, Germania/Bayer SRL, România	BTA75R0, BTA78F0, BTA7EB0, BTA7ED0	Retragere voluntară a DAPP conf. OMS nr. 279/30.03.2005	Distrugere	20.09.2010
17	Berocca Calciu și Magneziu	Comprimate efervescente	-	Combinații	Bayer Sante Familiale, Franța/Bayer SRL, România	L4K530	Retragere voluntară a DAPP conf. OMS nr. 279/30.03.2005	Distrugere	20.09.2010
18	Octagam Octagam 10%	Sol. perf	50mg/ml 100mg/ml	Imunoglobulină normală pt. adm. intravasculară	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges M.B.H., Austria/Octapharma (IP) Limited, Marea Britanie	Toate seriile	Retragere ca urmare a recomandării Agenției Europene a Medicamentului	Distrugere	24.09.2010
19	Redoxon	Compr. efervescente	1000mg	Acidum ascorbicum	Bayer Sante Familiale, Franța/Bayer S.R.L., România	L4X799, L5K068, L5M860, L5M861	Neconformități privind inscripționarea ambalajului secundar	Distrugere	27.09.2010
20	Nise 100mg	Comprimate	100mg	Nimesulidum	Dr. Reddy's Lab. (UK) Ltd., Marea Britanie/Dr. Reddy's Laboratories, România	B81450	Neconformități privind redactarea prospectului	Distrugere	30.09.2010
21	Oculotect Fluid 50mg/ml	Pic. oftalmice, soluție	50mg/ml	Povidonum iodinum	Novartis Pharma GmbH, Germania/Novartis Pharma GmbH, Germania	T127	Neconformitate privind inscripționarea ambalajului primar	Distrugere	30.09.2010

**Cereri de autorizare/reînnoire a autorizațiilor de punere pe piață
primite de ANM în trim. II 2010**

În trimestrul II 2010 s-au primit 491 de cereri de autorizare de punere pe piață/reînnoire a autorizației pentru medicamente care corespund următoarelor grupe terapeutice:

A02 - Medicamente pentru tulburări determinate de hiperaciditate
A03 - Medicamente pentru tulburări funcționale gastrointestinale
A04 - Antiemetice
A05 - Terapia ficatului și vezicii biliare
A06 - Laxative
A07 - Antidiareice antiinflamatoare/antiinfecțioase intestinale
A08 - Medicamente pentru tratarea obezității (exclusiv produse dietetice)
A10 - Terapia antidiabetică
A11 - Vitamine
A12 - Suplimente minerale
B01 - Antitrombotice
B02 - Antihemoragice
B03 - Antianemice
B05 - Substituenți de sânge și soluții perfuzabile
C01 - Terapia cordului
C02 - Antihipertensive
C03 - Diuretice
C04 - Vasodilatatoare periferice
C05 - Vasoprotectoare
C07 - Medicamente betablocante
C08 - Blocante selective ale canalelor de calciu
C09 - Medicamente active pe sistemul renină-angiotensină
C10 - Hipolipemiante
D01 - Antifungice de uz dermatologic
D07 - Corticosteroizi de uz dermatologic
G03 - Hormonii sexuali și modulatorii aparatului genital
G04 - Medicația aparatului urinar
H01 - Hormoni hipofizari, hipotalamici și analogi
J01 - Antibiotice de uz sistemic
J02 - Antimicotice

J04 - Antimicobacteriene
J05 - Antivirale de uz sistemic
J07 - Vaccinuri
L01 - Antineoplazice
L02 - Terapia endocrină
L04 - Imunosupresoare
M01 - Medicamente antiinflamatoare și antireumatice
M02 - Medicamente topice pentru leziuni și algii musculare
M03 - Miorelaxante
M04 - Antigutoase
M05 - Medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase
N01 - Anestezice
N02 - Analgezice
N03 - Antiepileptice
N04 - Antiparkinsoniene
N05 - Psiholeptice
N06 - Psihoanaleptice
N07 - Alte medicamente cu acțiune asupra sistemului nervos
R01 - Medicamente nazale
R02 - Medicamente pentru zona orofaringiană
R03 - Medicamente pentru tratamentul bolilor obstructive ale căilor respiratorii
R05 - Medicamente pentru tratamentul tusei și răcelii
R06 - Antihistaminice de uz sistemic
R07 - Alte medicamente pentru tratamentul aparatului respirator
S01 - Preparate oftalmologice
V03 - Alte preparate terapeutice
V07 - Neterapeutice
XN - Ceaiuri și preparate vegetale - uz extern
XR - Produse homeopate

Medicamente autorizate de punere pe piață de ANM în trim. II 2010

DCI	Denumire comercială	Forma farm.	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
BROMAZEPAMUM	BROMAZEPAM ARENA 3 mg	compr.	3mg	ARENA GROUP S.A.	ROMÂNIA	2475	2010	01
NADROPARINUM	FRAXIPARINE 9500 UI antifactor Xa/1ml multidoză	sol. inj.	9500 UI AFXa/1ml	GLAXO GROUP LIMITED	MAREA BRITANIE	2473	2010	04
PHENOXYMETHYL- PENICILLINUM	OSPEN 400.000 U.I./5 ml	susp. orală	400.000UI/5ml	SANDOZ GMBH	AUSTRIA	2474	2010	01
METHYL-PREDNISOLONUM	LEMOD SOLU 40 mg	pulb.+solv. pt. sol. inj./perf.	40mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	2476	2010	01
METHYL-PREDNISOLONUM	LEMOD SOLU 125 mg	pulb.+solv. pt. sol. inj./perf.	125mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	2477	2010	01
METHYL-PREDNISOLONUM	LEMOD SOLU 500 mg	pulb.+solv. pt. sol. inj./perf.	500mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	2478	2010	01
INOSINUM	ISOPRINOSINE EWOPHARMA 500 mg	compr.	500mg	EWOPHARMA INTERNATIONAL, S.R.O.	SLOVACIA	2479	2010	02
BENZATHINI BENZYL PENICILLINUM	MOLDAMIN 1200000 UI	pulb. pt. susp. inj.	1200000UI	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	2480	2010	03
DICLOFENACUM	CLAFEN 50 mg/gram	gel	50mg/gram	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	2483	2010	02
OLANZAPINUM	LAPOZAN 5 mg	compr. orodispersabile	5mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	2486	2010	03
OLANZAPINUM	LAPOZAN 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	2487	2010	03
OLANZAPINUM	LAPOZAN 15 mg	compr. orodispersabile	15mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	2488	2010	03
ESOMEPRAZOLUM	EMANERA 20 mg	caps. gastrorez.	20mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2484	2010	12
ESOMEPRAZOLUM	EMANERA 40 mg	caps. gastrorez.	40mg	KRKA, D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2485	2010	12
PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	PERASIN 2g/0,25 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	2g/0,25g	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	2489	2010	01
PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	PERASIN 4g/0,5 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	4g/0,5g	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	2490	2010	01
IODIXANOLUM	VISIPAQUE 320 mg l/ml	sol. inj.	320mg/l/ml	GE HEALTHCARE AS	NORVEGIA	2482	2010	08
IODIXANOLUM	VISIPAQUE 270 mg l/ml	sol. inj.	270mg/l/ml	GE HEALTHCARE AS	NORVEGIA	2481	2010	08
DONEPEZILUM	DONEPEZIL ACCORD 5 mg	compr. film.	5mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	2491	2010	10
DONEPEZILUM	DONEPEZIL ACCORD 10 mg	compr. film.	10mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	2492	2010	10
BUPROPIONUM	ELONTRIL 150 mg	compr. elib. modif.	150mg	GLAXOSMITH-KLINE (GSK) SRL	ROMÂNIA	2493	2010	03
BUPROPIONUM	ELONTRIL 300 mg	compr. elib. modif.	300mg	GLAXOSMITH-KLINE (GSK) SRL	ROMÂNIA	2494	2010	03
RIVASTIGMINUM	RIDAXIN 1,5 mg	caps.	1,5mg	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	2495	2010	03
RIVASTIGMINUM	RIDAXIN 3 mg	caps.	3mg	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	2496	2010	03
RIVASTIGMINUM	RIDAXIN 4,5 mg	caps.	4,5mg	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	2497	2010	03

RIVASTIGMINUM	RIDAXIN 6 mg	caps.	6mg	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	2498	2010	03
CEFADROXILUM	CEFORAN 500 mg	caps.	500mg	ANTIBIOTICE S.A.	ROMÂNIA	2499	2010	02
AMISULPRIDUM	MIDORA 50 mg	compr.	50mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	2500	2010	01
AMISULPRIDUM	MIDORA 100 mg	compr.	100mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	2501	2010	01
AMISULPRIDUM	MIDORA 200 mg	compr.	200mg	TERAPIA S.A.	ROMÂNIA	2502	2010	01
PLANTE (PASSIFLORA)	ALORA 694,444 mg/5 ml	sirop	694,444mg/5ml	NOBEL ILAC MED S.R.L.	ROMÂNIA	2507	2010	01
ACIDUM IBANDRONICUM	OSSICA 50 mg	compr. film.	50mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	2503	2010	02
ACIDUM IBANDRONICUM	OSSICA 150 mg	compr. film.	150mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	2504	2010	02
OXALIPLATINUM	OXALIPLATIN KABI 5 mg/ml	pulb. pt. sol. inj.	5mg/ml	FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC	MAREA BRITANIE	2505	2010	02
IRINOTECANUM	IRINOTECAN POLPHARMA 20 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	20mg/ml	PHARMACE-UTICAL WORKS POLPHARMA SA	POLONIA	2506	2010	02
COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM)	SYMBICORT TURBUHALER 80/4,5 micrograme/inhalatie	pulb. inhal.	80/4,5 micrograme	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	2510	2010	10
COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM)	SYMBICORT TURBUHALER 320/9 micrograme/inhalatie	pulb. inhal.	320/9 micrograme	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	2512	2010	05
COMBINAȚII (BUDESONIDUM + FORMOTEROLUM)	SYMBICORT TURBUHALER 160/4,5 micrograme/inhalatie	pulb. inhal.	160/4,5 micrograme	ASTRAZENECA AB	SUEDIA	2511	2010	10
MEROPENEMUM	MERONEM IV 500 mg	pulb. pt. sol. inj. i.v./perf.	500mg	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	2508	2010	02
MEROPENEMUM	MERONEM IV 1 g	pulb. pt. sol. inj. i.v./perf.	1g	ASTRAZENECA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	2509	2010	02
QUETIAPINUM	KVENTIAX 25 mg	compr. film.	25mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2539	2010	10
QUETIAPINUM	KVENTIAX 100 mg	compr. film.	100mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2540	2010	10
QUETIAPINUM	KVENTIAX 150 mg	compr. film.	150mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2541	2010	12
QUETIAPINUM	KVENTIAX 200 mg	compr. film.	200mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2542	2010	10
QUETIAPINUM	KVENTIAX 300 mg	compr. film.	300mg	KRKA D.D., NOVO MESTO	SLOVENIA	2543	2010	12
PARACETAMOLUM	PARACETAMOL ACCORD 500mg	compr. eferv.	500mg	ACCORD HEALTHCARE LIMITED	MAREA BRITANIE	2513	2010	01
TOPOTECAMUM	POCANTOC 1 mg/ml	pulb. pt. conc. pt. sol. perf.	1mg/ml	STADA HEMOFARM SRL	ROMÂNIA	2514	2010	06
COMBINAȚII (DROSPIRENONUM+ ETINILESTRADIOLUM)	MIDIANA 3 mg/0,03 mg	compr. film.	3mg/ 0,03mg	GEDEON RICHTER ROMANIA S.A.	ROMÂNIA	2515	2010	02
FLUCONAZOLUM	FLUCONAZOL KABI 2 mg/ml	sol. perf.	2mg/ml	FRESENIUS KABI ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2516	2010	22
ENTACAPONUM	ENTANIDDA 200 mg	compr. film.	200mg	STADA HEMOFARM SRL	ROMÂNIA	2517	2010	20
NADROPARINUM	FRAXODI 11400 UI anti-factor Xa/0,6ml	sol. inj.	11400 UI AFXa/0,6ml	GLAXO GROUP LIMITED/ GLAXO WELLCOME HOUSE	MAREA BRITANIE	2522	2010	02
NADROPARINUM	FRAXODI 15200 UI anti-factor Xa/0,8ml	sol. inj.	15200 UI AFXa/ 0,8ml	GLAXO GROUP LIMITED/ GLAXO WELLCOME HOUSE	MAREA BRITANIE	2523	2010	02
NADROPARINUM	FRAXODI 19000 UI anti-factor Xa/1ml	sol. inj.	19000 UI AFXa/1ml	GLAXO GROUP LIMITED/ GLAXO WELLCOME HOUSE	MAREA BRITANIE	2524	2010	02

NADROPARINUM	FRAXIPARINE 2850 UI ant-factor Xa/0,3 ml	sol. inj.	2850 UI AFx _a /0,3ml	GLAXO GROUP LIMITED/ GLAXO WELLCOME HOUSE	MAREA BRITANIE	2518	2010	01
NADROPARINUM	FRAXIPARINE 3800 UI antifactor Xa/0,4 ml	sol. inj.	3800 UI AFx _a /0,4ml	GLAXO GROUP LIMITED/ GLAXO WELLCOME HOUSE	MAREA BRITANIE	2519	2010	01
NADROPARINUM	FRAXIPARINE 5700 UI antifactor Xa/0,6 ml	sol. inj.	5700 UI AFx _a /0,6ml	GLAXO GROUP LIMITED/ GLAXO WELLCOME HOUSE	MAREA BRITANIE	2520	2010	01
NADROPARINUM	FRAXIPARINE 7600 UI antifactor Xa/0,8 ml	sol. inj.	7600 UI AFx _a /0,8ml	GLAXO GROUP LIMITED/ GLAXO WELLCOME HOUSE	MAREA BRITANIE	2521	2010	01
TELMISARTANUM	TEZEO 40 mg	compr.	40mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	2544	2010	02
TELMISARTANUM	TEZEO 80 mg	compr.	80mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	2545	2010	02
COMBINAȚII	OLIMEL N9E	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANȚA	2534	2010	03
COMBINAȚII	OLIMEL N9	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANȚA	2533	2010	03
COMBINAȚII	OLIMEL N7E	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANȚA	2532	2010	03
COMBINAȚII	OLIMEL N7	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANȚA	2531	2010	03
COMBINAȚII	OLIMEL N5E	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANȚA	2530	2010	03
COMBINAȚII	PERIOLIMEL N4E	emulsie perf.		BAXTER S.A.S	FRANȚA	2529	2010	04
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT BLUEFISH 25 mg	compr. film.	25mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	2525	2010	05
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT BLUEFISH 50 mg	compr. film.	50mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	2526	2010	05
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT BLUEFISH 100 mg	compr. film.	100mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	2527	2010	05
TOPIRAMATUM	TOPIRAMAT BLUEFISH 200 mg	compr. film.	200mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	2528	2010	05
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA TORREX 2mg/ml	sol. perf.	2mg/ml	TORREX CHIESI PHARMA GMBH	AUSTRIA	2535	2010	02
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA TORREX 2mg/ml	sol. inj.	2mg/ml	TORREX CHIESI PHARMA GMBH	AUSTRIA	2536	2010	02
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA TORREX 7,5mg/ml	sol. inj.	7,5mg/ml	TORREX CHIESI PHARMA GMBH	AUSTRIA	2537	2010	02
ROPIVACAINUM	ROPIVACAINA TORREX 10mg/ml	sol. inj.	10mg/ml	TORREX CHIESI PHARMA GMBH	AUSTRIA	2538	2010	02
GEMCITABINUM	GEMCITABINA TEVA 200 mg	pulb. pt. sol. perf.	200mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2570	2010	03
GEMCITABINUM	GEMCITABINA TEVA 1000 mg	pulb. pt. sol. perf.	1000mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2571	2010	03
GEMCITABINUM	GEMCITABINA TEVA 2000 mg	pulb. pt. sol. perf.	2000mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2572	2010	03
FENOFIBRATUM	FENOFIBRAT TEVA 160mg	compr. film.	160mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2565	2010	12
SERTRALINUM	ZOLOFT 50 mg	compr. film.	50mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	2566	2010	01
SERTRALINUM	ZOLOFT 100 mg	compr. film.	100mg	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	2567	2010	01
SERTRALINUM	ZOLOFT 20 mg/ml	conc. pt. sol. orală	20mg/ml	PFIZER EUROPE MA EEIG	MAREA BRITANIE	2568	2010	01

ACIDUM RISEDRONICUM	OSODENS 35 mg	compr. film.	35mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	2569	2010	06
ROSUVASTATINUM	ROXARDIO 5 mg	compr. film.	5mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2561	2010	16
ROSUVASTATINUM	ROXARDIO 10 mg	compr. film.	10mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2562	2010	16
ROSUVASTATINUM	ROXARDIO 20 mg	compr. film.	20mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2563	2010	16
ROSUVASTATINUM	ROXARDIO 40 mg	compr. film.	40mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2564	2010	16
PERINDOPRILUM	PERINEVA 2 mg	compr.	2mg	MIKLICH LABORATO-RIOS, S.L.	SPANIA	2558	2010	09
PERINDOPRILUM	PERINEVA 4 mg	compr.	4mg	MIKLICH LABORATO-RIOS, S.L.	SPANIA	2559	2010	09
PERINDOPRILUM	PERINEVA 8 mg	compr.	8mg	MIKLICH LABORATO-RIOS, S.L.	SPANIA	2560	2010	09
EPIRUBICINUM	ECCLEPIA 2 mg/ml	sol. inj./perf.	2mg/ml	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	2557	2010	05
QUETIAPINUM	QUETIAPINA BELUPO 25 mg	compr. film.	25mg	BELUPO S.R.O.	SLOVACIA	2552	2010	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA BELUPO 100 mg	compr. film.	100mg	BELUPO S.R.O.	SLOVACIA	2553	2010	01
QUETIAPINUM	QUETIAPINA BELUPO 200 mg	compr. film.	200mg	BELUPO S.R.O.	SLOVACIA	2554	2010	01
LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA STADA 10 mg	compr. film.	10mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	2555	2010	02
LERCANIDIPINUM	LERCANIDIPINA STADA 20 mg	compr. film.	20mg	STADA HEMOFARM S.R.L.	ROMÂNIA	2556	2010	02
ATOMOXETINUM	STRATTERA 10 mg	caps.	10mg	ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	MAREA BRITANIE	2547	2010	04
ATOMOXETINUM	STRATTERA 18 mg	caps.	18mg	ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	MAREA BRITANIE	2548	2010	04
ATOMOXETINUM	STRATTERA 25 mg	caps.	25mg	ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	MAREA BRITANIE	2549	2010	04
ATOMOXETINUM	STRATTERA 40 mg	caps.	40mg	ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	MAREA BRITANIE	2550	2010	04
ATOMOXETINUM	STRATTERA 60 mg	caps.	60mg	ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	MAREA BRITANIE	2551	2010	04
ATOMOXETINUM	STRATTERA 5 mg	caps.	5mg	ELI LILLY AND COMPANY LIMITED	MAREA BRITANIE	2546	2010	04
QUETIAPINUM	EUFRENIN 100 mg	compr. film.	100mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2573	2010	16
QUETIAPINUM	EUFRENIN 200 mg	compr. film.	200mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2574	2010	16
QUETIAPINUM	EUFRENIN 300 mg	compr. film.	300mg	SANDOZ S.R.L.	ROMÂNIA	2575	2010	16
CANDESARTANUM CILEXETIL	KARBIS 4 mg	compr.	4mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	2576	2010	08
CANDESARTANUM CILEXETIL	KARBIS 8 mg	compr.	8mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	2577	2010	08
CANDESARTANUM CILEXETIL	KARBIS 16 mg	compr.	16mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	2578	2010	08
CANDESARTANUM CILEXETIL	KARBIS 32 mg	compr.	32mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	2579	2010	08
MYCOPHENOLATUM MOFETILUM	MOFIMUTRAL 500 mg	compr. film.	500mg	ICN POLFA RZESZOW S.A.	POLONIA	2580	2010	02
LANTANUM	FOSRENOL 250 mg	compr. mast.	250mg	SHIRE PHARMACEUTICAL CONTRACTS LIMITED	MAREA BRITANIE	2589	2010	04
LANTANUM	FOSRENOL 500 mg	compr. mast.	500mg	SHIRE PHARMACEUTICAL CONTRACTS LIMITED	MAREA BRITANIE	2590	2010	05

LANTANUM	FOSRENOL 750 mg	compr. mast.	750mg	SHIRE PHARMACEUTICAL CONTRACTS LIMITED	MAREA BRITANIE	2591	2010	06
LANTANUM	FOSRENOL 1000 mg	compr. mast.	1000mg	SHIRE PHARMACEUTICAL CONTRACTS LIMITED	MAREA BRITANIE	2592	2010	06
ESTRADIOLUM	VAGIFEM 10 micrograme	compr. vag.	10micrograme	NOVO NORDISK A/S	DANEMARCA	2593	2010	02
AMLODIPINUM	AMLODIPINA IVOWEN 5 mg	compr.	5mg	IVOWEN LIMITED	IRLANDA	2581	2010	15
AMLODIPINUM	AMLODIPINA IVOWEN 10 mg	compr.	10mg	IVOWEN LIMITED	IRLANDA	2582	2010	15
LANSOPRAZOLUM	LANSOPRAZOL TEVA 15 mg	compr. orodispersabile	15mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2583	2010	10
LANSOPRAZOLUM	LANSOPRAZOL TEVA 30 mg	compr. orodispersabile	30mg	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L.	ROMÂNIA	2584	2010	11
ROSUVASTATINUM	ROSTAT 5 mg	compr. film.	5mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	2585	2010	02
ROSUVASTATINUM	ROSTAT 10 mg	compr. film.	10mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	2586	2010	02
ROSUVASTATINUM	ROSTAT 20 mg	compr. film.	20mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	2587	2010	02
ROSUVASTATINUM	ROSTAT 40 mg	compr. film.	40mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	2588	2010	02
ESCITALOPRAMUM	CIPRALEX 10 mg	compr. orodispersabile	10mg	H. LUNDBECK A/S	DANEMARCA	2602	2010	01
ESCITALOPRAMUM	CIPRALEX 20 mg	compr. orodispersabile	20mg	H. LUNDBECK A/S	DANEMARCA	2603	2010	01
CILAZAPRILUM	PIPREDO 0,5 mg	compr. film.	0,5mg	ALAPIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2598	2010	01
CILAZAPRILUM	PIPREDO 1 mg	compr. film.	1mg	ALAPIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2599	2010	01
CILAZAPRILUM	PIPREDO 2,5 mg	compr. film.	2,5mg	ALAPIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2600	2010	01
CILAZAPRILUM	PIPREDO 5 mg	compr. film.	5mg	ALAPIS ROMANIA S.R.L.	ROMÂNIA	2601	2010	01
IRBESARTANUM	IRBENIDDA 150 mg	compr. film.	150mg	PHARMA RESOURCES DR. SCHLUTTIG GMBH	GERMANIA	2594	2010	10
IRBESARTANUM	IRBENIDDA 300 mg	compr. film.	300mg	PHARMA RESOURCES DR. SCHLUTTIG GMBH	GERMANIA	2595	2010	12
DONEPEZILUM	DOSPELIN 5 mg	compr. film.	5mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	2596	2010	06
DONEPEZILUM	DOSPELIN 10 mg	compr. film.	10mg	MEDOCHEMIE LTD.	CIPRU	2597	2010	06
CEFTRIAXONUM	OFRAMAX 250 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	250mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	2604	2010	01
CEFTRIAXONUM	OFRAMAX 1000 mg	pulb. pt. sol. inj./perf.	1000mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	2605	2010	01
ACENOCUMAROLUM	SINTROM 4 mg	compr.	4mg	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	2606	2010	01
AMLODIPINUM	AMLODIPINA BLUEFISH 5 mg	compr.	5mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	2607	2010	06
AMLODIPINUM	AMLODIPINA BLUEFISH 10 mg	compr.	10mg	BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB	SUEDIA	2608	2010	06
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACINA MYLAN 250mg/50ml	sol. perf.	250mg/50ml	MYLAN S.A.S	FRANȚA	2609	2010	07
LEVOFLOXACINUM	LEVOFLOXACINA MYLAN 500mg/100ml	sol. perf.	500mg/100ml	MYLAN S.A.S	FRANȚA	2610	2010	07
ACIDUM RISEDRONICUM	RISENDROS 35 mg	compr. film.	35mg	ZENTIVA, K.S.	REPUBLICA CEHĂ	2611	2010	04
CANDESARTANUM CILEXETIL	TANDESAR 8 mg	compr.	8mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	2615	2010	11

CANDESARTANUM CILEXETIL	TANDESAR 16 mg	compr.	16mg	TERAPIA SA	ROMÂNIA	2616	2010	11
ZALEPLONUM	ANDANTE 5 mg	caps.	5mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	2612	2010	02
ZALEPLONUM	ANDANTE 10 mg	caps.	10mg	GEDEON RICHTER PLC.	UNGARIA	2613	2010	02
DOCETAXELUM	DOCETAXEL EBEWE 10 mg/ml	conc. pt. sol. perf.	10mg/ml	EBEWE PHARMA GES.M.B.H NFG. KG	AUSTRIA	2614	2010	12
COMBINAȚII (LOSARTANUM+HYDRO- CHLOROTHIAZIDUM)	LOSARTAN/HIDROCLORO- TIAZIDA ESP PHARMA 50mg/12,5mg	compr. film.	50mg/12,5mg	ESP PHARMA LIMITED	MAREA BRITANIE	2617	2010	13
COMBINAȚII (LOSARTANUM+HYDRO- CHLOROTHIAZIDUM)	LOSARTAN/HIDROCLORO- TIAZIDA ESP PHARMA 50mg/12,5mg	compr. film.	100mg/25mg	ESP PHARMA LIMITED	MAREA BRITANIE	2618	2010	13
IBUPROFENUM	NUROFEN EXPRESS 200mg	caps. moi	200mg	RECKITT BENCKISER HEALTHCARE INTERNATIONAL LIMITED	MAREA BRITANIE	2619	2010	09
PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	ZOPECILIN 2 g/0,25 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	2g/0,25g	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	2620	2010	02
PIPERACILLINUM + TAZOBACTAMUM	ZOPECILIN 4 g/0,5 g	pulb. pt. sol. inj./perf.	4g/0,5g	ROMASTRU TRADING SRL	ROMÂNIA	2621	2010	02
VALSARTANUM	DIOVAN 3 mg/ml	sol. orală	3mg/ml	NOVARTIS PHARMA GMBH	GERMANIA	2622	2010	01
FENOFIBRATUM	TRIGLIPO 160 mg	compr.	160mg	LABORMED PHARMA S.A.	ROMÂNIA	2629	2010	01
QUETIAPINUM	QUETROP 25 mg	compr. film.	25mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	2623	2010	01
QUETIAPINUM	QUETROP 100 mg	compr. film.	100mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	2624	2010	03
QUETIAPINUM	QUETROP 150 mg	compr. film.	150mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	2625	2010	03
QUETIAPINUM	QUETROP 200 mg	compr. film.	200mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	2626	2010	02
QUETIAPINUM	QUETROP 300 mg	compr. film.	300mg	GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O.	REPUBLICA CEHĂ	2627	2010	02
COMBINAȚII	PICOPREP	pulb. pt. sol. orală		FERRING GMBH	GERMANIA	2628	2010	01

**Medicamente noi autorizate prin procedura centralizată de către EMA
pentru care Comisia Europeană a emis deciziile în trim. II 2010**

DCI	Denumire comercială	Forma farmaceutică	Conc.	Firma deținătoare	Țara	Nr. APP		
RITONAVIRUM	NORVIR 100 mg	compr. film.	100mg	ABBOTT LABORATORIES LTD.	MAREA BRITANIE	96	2010	03
TELMISARTANUM	TOLURA 20 mg	compr.	20mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	632	2010	07
TELMISARTANUM	TOLURA 40 mg	compr.	40mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	632	2010	07
TELMISARTANUM	TOLURA 80 mg	compr.	80mg	KRKA D.D. NOVO MESTO	SLOVENIA	632	2010	07
DENOSUMAB	PROLIA	sol. inj. în seringă preumplută	60mg/ml	AMGEN EUROPE B.V.	OLANDA	618	2010	03
DENOSUMAB	PROLIA	sol. inj.	60mg/ml	AMGEN EUROPE B.V.	OLANDA	618	2010	01
OFATUMUMAB	ARZERRA	conc. pt. sol. perf.	20mg/ml	GLAXO GROUP LTD.	MAREA BRITANIE	625	2010	02
FILGRASTIMUM (G-CSF)	NIVESTIM 12 MU/0,2ml	sol. inj./perf.	120μg/0,2ml	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	631	2010	03
FILGRASTIMUM (G-CSF)	NIVESTIM 30 MU/0,5 ml	sol. inj./perf.	300μg/0,5ml	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	631	2010	03
FILGRASTIMUM (G-CSF)	NIVESTIM 48 MU/0,5 ml	sol. inj./perf.	480μg/0,5ml	HOSPIRA UK LIMITED	MAREA BRITANIE	631	2010	03
PAZOPANIB	VOTRIENT 200 mg	compr. film.	200 mg	GLAXO GROUP LIMITED	MAREA BRITANIE	628	2010	02
PAZOPANIB	VOTRIENT 400 mg	compr. film.	400 mg	GLAXO GROUP LIMITED	MAREA BRITANIE	628	2010	02