**Proiectul Legii MEDICAMENTULUI**

Prezenta lege stabileşte bazele juridice pentru reglementarea domeniului farmaceutic şi a medicamentului de către stat prin crearea cadrul necesar aplicării a Directivei 2001/83/ce a parlamentului european şi a consiliului din 6 noiembrie 2001 de instituire a unui cod comunitar cu privire la medicamentele de uz uman şi directiva 2001/20/CE a parlamentului european şi a consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege şi a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman.

**T i t l u I**

**DEFINIŢII**

**Articolul 1.** Noţiuni generale

În sensul prezentei legi, următoarele noţiuni utilizate semnifică:

(1) Medicament:

1) orice substanţă sau combinaţie de substanţe prezentate ca avînd proprietăţi de tratare sau prevenire a bolilor umane; sau

2) orice substanţă sau combinaţie de substanţe care poate fi folosită la om sau îi poate fi administrată fie pentru restabilirea, corectarea sau modificarea funcţiilor fiziologice prin exercitarea unei acţiuni farmacologice, imunologice sau metabolice, fie pentru stabilirea unui diagnostic medical.

(2) Substanţă:

Orice substanţă, indiferent de originea acesteia, care poate fi

a) umană, de exemplu:

sînge uman sau produse din sînge uman;

b) animală, de exemplu:

microorganisme, animale întregi, părţi de organe, secreţii animale, toxine, extracte, produse sangvine;

c) vegetală, de exemplu:

microorganisme, plante, părţi de plante, secreţii vegetale, extracte;

d) chimică, de exemplu:

elemente, substanţe chimice existente în natură şi produse chimice de transformare chimică sau de sinteză.

(3) Substanţă activă:

Orice substanţă sau amestec de substanţe destinat a fi utilizat la fabricarea unui medicament şi care, prin utilizarea în procesul de fabricaţie, devine un ingredient activ al produsului respectiv, destinat să exercite o acţiune farmacologică, imunologică sau metabolică în vederea restabilirii, corectării sau modificării funcţiilor fiziologice sau destinat punerii unui diagnostic medical.

(4) Excipient:

Orice constituent al unui medicament care nu este o substanţă activă sau un material de ambalaj.

(5) Medicament imunologic:

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

1) vaccinurile, toxinele şi serurile se referă în special la:

a) agenţii utilizaţi pentru producerea imunităţii active, cum ar fi vaccinul antiholeric, BCG, vaccinurile antipoliomielitice, vaccinul antivariolic;

b) agenţii utilizaţi pentru diagnosticarea stării de imunitate, care includ, în special, tuberculina şi derivatul proteinic purificat de tuberculină, toxine pentru reacţiile de hipersensibilitate întîrziată Schick şi Dick pentru difterie şi scarlatină, brucelină;

c) agenţii utilizaţi pentru producerea imunităţii pasive, cum ar fi antitoxina difterică, globulina antivariolică, globulina antilimfocitică;

2) „alergen” reprezintă orice medicament destinat identificării sau inducerii unei modificări specifice dobîndite a răspunsului imunitar la un agent alergizat.

(6) Medicamentele pentru terapie avansată:

înseamnă oricare dintre următoarele medicamente de uz uman:

1) medicament pentru terapie genică înseamnă un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

a)conţine o substanţă activă care include sau se compune dintr-un acid nucleic recombinat utilizat la sau administrat omului, cu scopul de a ajusta, repara, înlocui, adăuga sau şterge o secvenţă genetică;

b) efectul său terapeutic, profilactic sau de diagnostic este direct asociat cu secvenţa de acid nucleic recombinat pe care o conţine sau cu produsul expresiei genetice a acestei secvenţe.

2) medicament pentru terapia celulară somatică – un medicament biologic cu următoarele caracteristici:

a) conţine sau se compune din celule sau ţesuturi care au fost supuse unei manipulări substanţiale astfel încît caracteristicile biologice, funcţiile fiziologice sau proprietăţile structurale relevante pentru utilizarea clinică specifică au fost modificate sau din celule sau ţesuturi care nu sunt destinate utilizării pentru aceeaşi (aceleaşi) funcţie (funcţii) esenţială (esenţiale) la primitor si la donator;

b) este prezentat ca avînd proprietăţi sau este utilizat la sau administrat la om pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticarea unei boli prin acţiunea farmacologică, imunologică sau metabolică a celulelor si ţesuturilor sale.

(7) Medicament homeopatic:

Orice medicament preparat din substanţe denumite remedii homeopatice în conformitate cu o procedură de fabricaţie homeopatică descrisă în ediţia curentă a farmacopeii europeane sau, în absenţa acesteia, în alte farmacopei de referinţă recunoscute în RM. Un medicament homeopatic poate să conţină mai multe principii active.

(8) Produs radiofarmaceutic:

Orice medicament care, atunci cînd este gata pentru utilizare, conţine încorporaţi în scopuri medicale unul sau mai mulţi radionuclizi (izotopi radioactivi).

(9) Generator de radionuclizi:

Orice sistem care conţine un radionuclid părinte fixat, care serveşte la producerea unui radionuclid de filiaţie, obţinut prin eluţie sau prin orice altă metodă şi care este utilizat într-un produs radiofarmaceutic.

(10) Trusă:

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

(11) Precursor radionuclidic:

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

(12) Medicamente pe bază de sînge uman sau plasmă umană:

Medicamente pe bază de componente ale sîngelui care sunt preparate la scară industrială de unităţi publice sau private, astfel de medicamente incluzînd, în special, albumină, factori de coagulare şi imunoglobuline de origine umană.

(13) Reacţie adversă:

Un răspuns nociv şi neintenţionat determinat de un medicament.

(14) Reacţie adversă gravă:

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

(15) Reacţie adversă neprevăzută:

O reacţie adversă, a cărei natură, severitate sau evoluţie nu corespunde informaţiilor din rezumatul caracteristicilor produsului.

(16) Studiu de siguranţă post-autorizare:

Orice studiu referitor la un medicament autorizat, efectuat cu scopul identificării, caracterizării sau cuantificării riscurilor din punct de vedere al siguranţei, confirmînd profilul de siguranţă al medicamentului, sau cu scopul de a măsura eficienţa măsurilor de gestionare a riscurilor

(17) Abuzul de medicamente:

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

(18) Distribuţia medicamentelor:

toate activităţile de procurare, deţinere, furnizare sau export de medicamente, cu excepţia activităţii de eliberare a acestora către populaţie. Aceste activităţi se efectuează de către producători sau depozitarii acestora, importatori, alţi distribuitori.

(19) Intermedierea de medicamente:

Toate activităţile conexe vînzării sau achiziţionării de medicamente, cu excepţia distribuţiei, care nu includ manipularea fizică şi constau în negocierea independentă şi în numele unei alte persoane juridice sau fizice.

(20) Obligaţia de serviciu public:

Obligaţia distribuitorilor angro de a asigura, în mod permanent, o gamă adecvată de medicamente care să răspundă necesităţilor (unui spaţiu geografic) Republicii Moldova şi de a livra pe întreg spaţiul respectiv cantităţile solicitate în cel mai scurt termen de la primirea comenzii.

(21) Reprezentantul titularului autorizaţiei de punere pe piaţă:

Persoana desemnată juridic de titularul autorizaţiei de punere pe piaţă drept reprezentant local cu scopul de a îl reprezintă în Republica Moldova.

(22) Prescripţie medicală:

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

(23) Denumirea comercială medicamentului:

denumirea, care poate fi fie o denumire inventată ce nu se poate confunda cu denumirea comună internaţională, fie o denumire comună internaţională sau ştiinţifică însoţită de marca comercială sau de numele titularului autorizaţiei de punere pe piaţă.

(24) Denumirea comună internaţională:

denumirea internaţională nebrevetată recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii sau, în cazul în care o astfel de denumire nu există, denumirea comună uzuală.

(25) Concentraţia medicamentului:

Conţinutul în substanţe active exprimat în cantitate pe unitatea dozată standard, pe unitatea de volum sau de greutate, în funcţie de forma de dozaj.

(26) Ambalaj direct:

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

(27) Ambalaj exterior:

Ambalajul în care se introduce ambalajul direct.

(28) Etichetare:

informaţiile prezentate pe ambalajul direct sau pe cel exterior

(29) Prospectul:

Un pliant cuprinzînd informaţiile pentru consumator, care însoţeşte medicamentul.

(30) Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale (în continuare – Agenţia) este o

autoritate administrativă, subordonată Ministerului Sănătăţii.

(31) Riscuri legate de folosirea medicamentului:

1) orice risc pentru sănătatea pacienţilor sau sănătatea publică, legat de calitatea, siguranţa sau eficienţa medicamentului;

2) orice risc de efecte nedorite asupra mediului.

(32) Raport beneficii/riscuri:

O evaluare a efectelor terapeutice pozitive ale medicamentului în raport cu riscurile definite la pct. 47, subpunctul 1).

(33) Sistem de gestionare a riscurilor:

Un set de activităţi de farmacovigilenţă şi intervenţii menite să identifice, să caracterizeze, să prevină sau să minimizeze riscurile în legătură cu un medicament, inclusiv evaluarea eficienţei acestor intervenţii.

(34) Plan de gestionare a riscurilor:

O descriere detaliată a sistemului de gestionare a riscurilor.

(35) Sistem de farmacovigilenţă:

Un sistem utilizat de titularul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru a îndeplini sarcinile şi responsabilităţile enumerate la capitolul IX şi menite să monitorizeze siguranţa medicamentelor autorizate şi să detecteze orice variaţie a raportului riscuri/beneficii.

(36) Dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă:

o descriere detaliată a sistemului de farmacovigilenţă utilizat de titularul autorizaţiei de punere pe piaţă în legătură cu unul sau mai multe medicamente autorizate.

(37) Medicament tradiţional din plante:

Medicamentul din plante care îndeplineşte condiţiile prevăzute la articolul 15 pct. 1.

(38) Medicament din plante:

Orice medicament ce conţine ca ingrediente active exclusive una sau mai multe substanţe din plante sau unul sau mai multe preparate din plante sau una sau mai multe astfel de substanţe din plante în combinaţie cu unul sau mai multe astfel de preparate din plante.

(39) Substanţe din plante:

Toate plantele, părţile din plante, algele, ciupercile, lichenii, în principal întregi, fragmentate sau tăiate, în formă neprelucrată, de obicei uscată, uneori proaspătă. Anumite exsudate care nu au fost supuse unui tratament specific sunt considerate, la rîndul lor, substanţe din plante. Substanţele din plante sunt definite cu exactitate de partea din plantă folosită şi de denumirea botanică potrivit sistemului binom (genul, specia, varietatea şi autorul).

(40) Preparatele din plante:

Preparatele obţinute prin supunerea substanţelor din plante la tratamente precum extracţie, distilare, stoarcere, fracţionare, purificare, concentrare sau fermentaţie. Acestea includ substanţe din plante mărunţite sau sub formă de pudră, tincturi, extracte, uleiuri esenţiale, sucuri stoarse şi exsudate prelucrate.

(41) Medicament falsificat:

Orice medicament pentru care se prezintă în mod fals:

1) identitatea, inclusiv ambalajul şi etichetarea, denumirea sau compoziţia în ceea ce priveşte oricare dintre ingredientele sale, inclusiv excipienţi şi puterea ingredientelor respective;

2) sursa, inclusiv producătorul, ţara de fabricaţie, ţara de origine, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă; sau

3) istoricul, inclusiv înregistrările şi documentele referitoare la canalele de distribuţie utilizate. Această definiţie nu include deficienţele calitative neintenţionate şi nu aduce atingere încălcărilor drepturilor de proprietate intelectuală.

(42) Medicament folosit în tratamente de ultimă instanţă:

înseamnă că un medicament care se încadrează în categoriile menţionate la articolul 97 devine disponibil, din motive caritabile, pentru un grup de pacienţi suferind de maladii invalidante, cronice sau grave sau de maladii despre care se consideră că le pun viaţa în pericol şi care nu pot fi trataţi în mod satisfăcător cu ajutorul unui medicament autorizat. Medicamentul în cauză trebuie să facă obiectul unei cereri de autorizaţie de introducere pe piaţă în conformitate cu articolul 4 al prezentei legi sau să fie în etapa de studiu clinic.

(43) *Formulă magistrală (formule magistrale)*:

Orice medicament preparat în farmacie după o prescripţie medicală pentru un anumit pacient;

(44) *Formulă oficinală*:

Orice medicament care este preparat într-o farmacie în conformitate cu prescripţiile unei farmacopei şi este destinat furnizării directe către pacienţi deserviţi de farmacia respectivă;

(45) *Medicament de referinţă*:

Înseamnă un medicament autorizat în sensul articolului 6, în conformitate cu dispoziţiile articolului 8, ce serveşte ca medicament de comparaţie pentru medicament generic;

(46) *Medicament generic*:

Înseamnă un medicament care are aceeaşi compoziţie calitativă şi cantitativă în substanţe active şi aceeaşi formă farmaceutică ca şi medicamentul de referinţă şi a cărui bioechivalenţă cu medicamentul de referinţă a fost demonstrată prin studii corespunzătoare de biodisponibilitate.

Acestea pot include: diferitele săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecşi sau derivaţi provenind dintr-o substanţă activă se consideră a fi aceeaşi substanţă activă, atunci cînd proprietăţile lor nu diferă în mod semnificativ în ceea ce priveşte siguranţa şi/sau eficienţa. În astfel de biodisponibilitate în cazul în care poate demonstra că medicamentul generic îndeplineşte criteriile relevante definite de orientările detaliate aplicabile.

(47) *Farmacie:*

O întreprindere farmaceutică, partea componentă a sistemului de sănătate, cu drept şi obligaţiune de acordare a asistenţei cu medicamente, cu alte produse farmaceutice şi de prestare a altor servicii farmaceutice orientate spre beneficiul populaţiei. Agenţia stabileşte Nomenclatorul serviciilor farmaceutice prestate de farmacii şi indicatori de asigurare a calităţii lor.

(48) *Studiu clinic*:

orice investigaţie asupra fiinţei umane efectuată cu scopul de a determina sau confirma efectele clinice, farmacologice şi celelalte efecte farmacodinamice ale unuia sau mai multor produse medicamentoase pentru investigaţie clinică, de a pune în evidenţă orice efect nedorit al unuia sau mai multor produse medicamentoase experimentale şi de a studia absorbţia, distribuţia, metabolismul şi eliminarea unuia sau mai multor produse medicamentoase experimentale, pentru a avea confirmarea eficacităţii şi a caracterului lor inofensiv.

(49) *Studiu clinic multicentric*:

studiu clinic realizat în conformitate cu un singur protocol, dar în locuri diferite şi, de către mai mulţi investigatori, în care locurile studiului se află în RM sau alte ţări;

(50) *Studiu observaţional*:

studiu în cadrul căruia produsul sau produsele medicamentoase sunt prescrise în modul obişnuit, în conformitate cu condiţiile stabilite în autorizaţia de punere pe piaţă.

- Încadrarea pacientului într-o anumită strategie terapeutică nu este stabilită anterior printr-un protocol de studiu, ci decurge din practicile curente, iar decizia de prescriere a produselor medicamentoase este clar disociată de cea de includere a pacientului în studiu. Pacienţilor nu trebuie să li se aplice nici o procedură suplimentară de diagnosticare sau de supraveghere, iar pentru analizarea informaţiilor culese sunt utilizate metode epidemiologice

(51) *Medicament pentru investigaţie clinică*:

forma farmaceutică a unei substanţe active sau placebo, care se testează ori se utilizează ca referinţă într-un studiu clinic, inclusiv medicamentele pentru care este eliberată o autorizaţie de punere pe piaţă, dar care sunt utilizate, prezentate sau ambalate diferit în raport cu forma autorizată ori care sunt utilizate pentru o indicaţie neautorizată sau în vederea obţinerii de informaţii mai ample asupra formei autorizate;

(52) *Sponsor* :

persoană, instituţie sau organizaţie responsabilă de iniţierea, managementul şi/sau finanţarea unui studiu clinic;

(53) *Investigator* :

un medic care realizează o activitate de investigare pe baza cunoştinţelor ştiinţifice şi a experienţei în domeniul îngrijirii pacienţilor.

(54) *Broşura investigatorului*:

ansamblu de date clinice şi nonclinice privind medicamentul ori medicamentele pentru investigaţie clinică şi care sunt relevante pentru studiul efectului acestor medicamente la om;

(55) *Protocol*:

document care descrie obiectivul/obiectivele, concepţia, metodologia, aspectele statistice şi organizarea studiului.

(56) *Subiect* :

persoană care participă la un studiu clinic, fie că primeşte medicamentul pentru investigaţie clinică, fie că are rol de martor.

(57) *Consimţămîntul informat* *în deplină cunoştinţă de cauză*:

decizia, care trebuie să fie scrisă, datată şi semnată, de a participa la un studiu clinic, luată de bunăvoie şi după ce au fost primite toate informaţiile necesare despre natura, semnificaţia, consecinţele şi riscurile posibile, precum şi documentaţia necesară de către o persoană capabilă să îşi dea consimţămîntul sau, dacă este vorba despre o persoană care nu este în măsură să o facă, de către reprezentantul său legal; dacă persoana implicată nu este capabilă să scrie, ea poate să îşi dea, în cazuri excepţionale prevăzute de legislaţia naţională, consimţămîntul verbal în prezenţa a cel puţin unui martor.

(58) *Comisie de etică*:

organ independent, compus din profesionişti din domeniul sănătăţii şi din membri care nu sunt medici, abilitat cu protejarea drepturilor, siguranţei şi stării de bine a participanţilor la un studiu şi cu asigurarea publicului cu privire la această protecţie, în special prin formularea unei opinii asupra protocolului studiului, aptitudinilor investigatorilor şi adecvării facilităţilor, precum şi asupra metodelor şi documentelor care ar trebui utilizate pentru informarea participanţilor la studiu, în vederea obţinerii consimţămîntului lor informat în deplină cunoştinţă de cauză.

(59) *Eveniment advers în studiu clinic*:

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

(60) *Reacţie adversă în studiu clinic*:

orice răspuns nociv şi nedorit la un medicament pentru investigaţie clinică, oricare ar fi doza administrată.

(61) *Eveniment advers grav sau reacţie adversă gravă în studiu clinic*:

orice eveniment sau reacţie adversă care, oricare ar fi doza, cauzează moartea, pune în pericol viaţa participantului, necesită o spitalizare sau o prelungire a spitalizării, provoacă o dezabilitate ori o incapacitate, importante sau durabile, ori provoacă o anomalie sau o malformaţie congenitală.

(62) *Reacţie adversă neaşteptată în studiu clinic*:

o reacţie adversă a cărei natură sau gravitate nu concordă cu informaţiile despre medicament, de exemplu broşura investigatorului pentru un medicament pentru investigaţie clinică neautorizat ori rezumatul caracteristicilor produsului în cazul unui medicament autorizat.

**T i t l u l II**

**DOMENIUL DE APLICARE**

**Articolul 2.** Scopul şi sfera de aplicare a prezentei legi

(1) Prevederile prezentei legi se aplică medicamentelor de uz uman, destinate punerii pe piaţă în Republica Moldova, fabricate industrial sau produse printr-o metodă implicînd un proces industrial.

(2) În cazul în care, un produs, luînd în considerare toate caracteristicile acestuia, poate fi încadrat atît în definiţia de medicament, cît şi în definiţia unui produs reglementat de altă lege naţională, se aplică prevederile prezentei legi.

(3). Fără a aduce atingere prevederilor alin. (1) şi ale art. 3 al prezentei legi prevederile legii se aplică medicamentelor destinate exclusiv exportului şi produselor intermediare, substanţelor active şi excipienţilor.

**Articolul 3.** Derogări de la prezenta lege

(1) Prevederile prezentei legi nu se aplică:

1) formulelor magistrale;

2) formulelor oficinale;

3) medicamentelor destinate studiilor de cercetare şi dezvoltare, dar fără a aduce atingere prevederilor legale referitoare la implementarea bunei practici în desfăşurarea studiilor clinice efectuate cu medicamente de uz uman;

4) produselor intermediare destinate a fi procesate de către un producător autorizat;

5) radionuclizilor utilizaţi sub formă de surse închise;

6) sîngelui integral, plasmei sau celulelor sangvine de origine umană, exceptînd plasma preparată printr-o metodă care presupune un proces industrial.

7) medicamentelor pentru terapie avansată, care sunt preparate în mod nesistematic, în conformitate cu standarde de calitate specifice şi care sunt utilizate în Republica Moldova, în cadrul unui spital, sub responsabilitatea unui medic, în scopul de a se conforma unei prescripţii medicale privind un medicament adaptat special destinat unui anumit pacient.

(2) Fabricarea medicamentelor prevăzute la pct. 7) alin. 1., al prezentului articol este autorizată de Agenţie. Aceasta se asigură că cerinţele privind trasabilitatea şi farmacovigilenţa, precum şi standardele de calitate specifice prevăzute la pct. 7) alin. (1) al prezentului articol cu privire la medicamentele pentru terapie avansată pentru care este necesară autorizarea în conformitate cu condiţiile stabilite în prezenta lege şi regulamentele aprobate de Ministerul Sănătăţii.

(3) Nici o dispoziţie din prezenta lege nu aduce atingere normelor legislative pentru protecţia radioactivă a persoanelor supuse examinărilor sau tratamentelor medicale ori normelor de stabilire a standardelor fundamentale de siguranţă pentru protecţia sănătăţii populaţiei şi a lucrătorilor împotriva pericolelor radiaţiilor ionizante.

(4) Prezenta lege nu aduce atingere normelor privind schimbul de substanţe terapeutice de origine umană

(5) Agenţia poate:

1) în conformitate cu legislaţia în vigoare şi pentru a răspunde unor nevoi speciale, să excludă din dispoziţiile prezentei legi acele medicamente care sunt furnizate ca răspuns la o comandă loială şi nesolicitată, elaborate în conformitate cu specificaţiile unui profesionist autorizat din domeniul sănătăţii şi destinate pacienţilor aflaţi sub directa sa responsabilitate.

2) autoriza temporar distribuţia unui medicament neautorizat, ca răspuns la răspîndirea prezumată sau confirmată a unor agenţi patogeni, toxine, agenţi chimici sau radiaţii nucleare care pot provoca vătămări.

(6). Fără să aducă atingere pct. 1) alin. (3) Agenţia stabileşte dispoziţii pentru a asigura că răspunderea civilă sau administrativă a titularului autorizaţiei de punere pe piaţă, a fabricanţilor şi a profesioniştilor din domeniul sănătăţii nu este angajată pentru vreuna din consecinţele care decurg fie din folosirea unui medicament în afara indicaţiilor autorizate, fie din utilizarea unui medicament neautorizat, în cazul în care această utilizare este recomandată sau cerută de o autoritate competentă ca răspuns la răspîndirea prezumată sau confirmată a unor agenţi patogeni, toxine, agenţi chimici sau radiaţii nucleare care pot provoca vătămări. Aceste dispoziţii se aplică independent de acordarea sau neacordarea unei autorizaţii de punere pe piaţă.

(7) Răspunderea pentru produse cu defecte, prevăzută legislaţia în vigoare privind protecţia consumatorului, nu este afectată de alin.(6) al prezentului articol.

**T i t l u III INTRODUCEREA PE PIAŢĂ**

**Capitolul 1 PROCEDURI DE AUTORIZARE DE PUNERE PE PIAŢA**

**Articolul 4.** Autorizarea de punere pe piaţă

(1) Niciun medicament nu poate fi introdus pe piaţa Republicia Moldova dacă nu a fost emisă o autorizaţie de punere pe piaţă de către Agenţie, în conformitate cu prezenta lege.

(2) În cazul în care pentru un medicament s-a acordat o autorizaţie de punere pe piaţă în conformitate cu alin. (1), orice concentraţii, forme farmaceutice, căi de administrare şi forme de prezentare suplimentare, precum şi orice modificări şi extensii trebuie la rîndul lor să obţină o autorizaţie în conformitate cu alin. (1) al rezentuui articol sau să fie incluse în autorizaţia de punere pe piaţă. Toate aceste autorizaţii de punere pe piaţă se consideră ca aparţinînd aceleiaşi autorizaţii generale de punere pe piaţă, în special în scopul aplicării alin (1) al articolului 8.

(3) Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă este responsabil pentru introducerea pe piaţă a medicamentului. Desemnarea unui reprezentant nu îl exonerează pe titular autorizaţiei de punere pe piaţă de răspunderea juridică.

(4) Autorizaţia menţionată la alin. (1) al prezentului articol, este necesară, de asemenea, şi pentru generatorii de radionuclizi, truse, precursorii radionuclidici şi produsele radiofarmaceutice obţinute industrial.

**Articolul 5.** Utilizarea produselor radiofarmaceutice preparate în instituţia medico-sanitară.

Autorizaţia de punere pe piaţă nu este necesară pentru produsele radiofarmaceutice preparate la momentul utilizării de către o persoană sau de către o unitate autorizată, în conformitate cu actele normative interne, să utilizeze aceste medicamente, în conformitate cu instrucţiunile producătorului, într-un centru sanitar autorizat, şi cu condiţia să provină exclusiv de la generatori autorizaţi de radionuclizi, din truse sau precursori radionuclidici.

**Articolul 6.** Cerinţe pentru autorizarea de pune pe piaţă a medicamentelor

(1) În vederea obţinerii unei autorizaţii de punere pe piaţă a unui medicament, se depune o cerere de autorizare de punere pe piaţă la Agenţie.

(2) O autorizaţie de punere pe piaţă se poate acorda numai unui solicitant stabilit în Uniunea Europeana sau Republica Moldova.

(3) Cererea este însoţită de următoarele informaţii şi documente, prezentate în conformitate cu anexa 1:

1) numele sau firma şi domiciliul sau sediul social ale solicitantului şi, după caz, ale producătorului;

2) denumirea medicamentului;

3) particularităţile calitative şi cantitative ale tuturor constituenţilor medicamentului, inclusiv trimiterea la denumirea comună internaţională (DCI) recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, în cazul în care există un DCI a medicamentului, sau trimiterea la denumirea chimică;

evaluarea riscurilor potenţiale pe care medicamentul le comportă pentru mediu. Acest impact este evaluat şi, de la caz la caz, se prevăd dispoziţii speciale pentru limitarea sa;

4) descrierea metodei de fabricaţie;

5) indicaţii terapeutice, contraindicaţii şi reacţii adverse;

6) posologie, forma farmaceutică, modul şi calea de administrare, precum şi termenul de valabilitate preconizat;

7) explicaţii pentru orice măsuri de precauţie şi siguranţă care trebuie pentru depozitarea medicamentului, administrarea sa pacienţilor şi eliminarea deşeurilor, împreună cu o indicaţie referitoare la riscurile potenţiale pe care le prezintă medicamentul pentru mediu;

8) descrierea metodelor de control folosite de producător;

o confirmare scrisă a faptului că producătorul medicamentului a verificat respectarea de către producătorul substanţei active a principiilor şi orientărilor de bună practică de fabricaţie prin realizarea de audituri. Confirmarea scrisă conţine o menţiune privind data auditului şi o declaraţie că rezultatul auditului confirmă faptul că procesul de fabricaţie respectă principiile şi orientările de bună practică de fabricaţie;

9) rezultatele:

testelor farmaceutice (fizico-chimice, biologice sau microbiologice);

testelor preclinice (toxicologice şi farmacologice);

studiilor clinice;

10) Un rezumat al sistemului de farmacovigilenţă al solicitantului care să includă următoarele elemente:

a) dovada că solicitantul dispune de serviciile unei persoane calificate responsabile cu farmacovigilenţa;

detaliile de contact ale persoanei calificate;

o declaraţie cu semnătura solicitantului care să arate că solicitantul dispune de mijloacele necesare pentru a îndeplini sarcinile şi responsabilităţile enumerate la titlul IX;

o trimitere la locul unde este păstrat dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă pentru medicament.

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

c) o declaraţie privind faptul că studiile clinice derulate în afara Republicii Moldova îndeplinesc criteriile etice din Normele privind implementarea regulilor de bună practică în desfăşurarea studiilor clinice cu medicamente de uz uman aprobate de Ministerul Sănătăţii;

11) un rezumat, în conformitate cu articolul 11, al caracteristicilor produsului, o machetă a ambalajului exterior, cuprinzînd menţiunile prevăzute la articolul 26, şi a ambalajului direct al medicamentului, cuprinzînd menţiunile prevăzute la articolul 27 împreună cu prospectul însoţitor în conformitate cu articolul 28;

12) un document care să ateste faptul că producătorul este autorizat să producă medicamente în ţara sa;

13) Copiile următoarelor documente:

a) orice autorizaţie obţinută într-o altă ţară, pentru introducerea pe piaţă a medicamentului, un rezumat al datelor privind siguranţa, inclusiv datele disponibile în rapoartele periodice actualizate privind siguranţa, în cazul în care acestea există, precum şi rapoartele privind reacţiile adverse suspectate;

b) rezumatul caracteristicilor produsului propus de către solicitant în conformitate cu articolul 9 sau aprobat de autorităţile competente ale altei ţări în conformitate cu articolul 9 şi prospectul propus în conformitate cu articolul 43 sau aprobat de autorităţile competente ale altei ţări în conformitate cu articolul 44;

c) detaliile oricărei decizii de refuzare a autorizaţiei, pronunţată într-o altă ţară, precum şi motivele acestei decizii.

14) O copie a declaraţiei prin care medicamentul este desemnat drept medicament orfan în sensul Regulamentului privind medicamentele orfane, însoţită de o copie a avizului corespunzător al Agenţiei;

(4) Documentele şi informaţiile privind rezultatele testelor farmaceutice şi preclinice şi ale studiilor clinice menţionate la alin. (3) pct 9), sunt însoţite de rezumate detaliate în conformitate cu alin. (13) al articolul 9.

(5) Sistemul de gestionare a riscurilor menţionat la alin. (3) pct. 10) litera b), al prezentului articol, trebuie să fie proporţional atît cu riscurile identificate şi cu riscurile potenţiale ale medicamentului, cît şi cu necesitatea de a dispune de date de siguranţă post-autorizare. Informaţiile de la pct. 3. al prezentului articol se actualizează cînd şi dacă este cazul.

**Articolul 7.** Condiţii speciale pentru autorizaţia de punere pe piaţă a unui generator de radionuclizi

(1) Pe lîngă condiţiile stabilite la articolul 6 şi la articolul 8 alin. (1), o cerere de autorizaţie de punere pe piaţă a unui generator de radionuclizi trebuie să conţină, în plus, următoarele informaţii şi documente:

1) o descriere generală a sistemului, precum şi o descriere detaliată a componenţilor sistemului care pot afecta compoziţia sau calitatea preparării radionuclidului de filiaţie;

2) caracteristicile calitative şi cantitative ale eluatului sau ale sublimatului.

**Articolul 8. Prevederi speciale către medicamentele generice şi medicamentele de referinţă**

(1) Fiecare parte se asigură că orice informaţii necesare care sunt prezentate pentru obţinerea unei autorizaţii de introducere pe piaţă a unui medicament nu sunt divulgate unor terţi şi beneficiază de protecţie împotriva utilizării comerciale neloiale.

În acest scop:

(a) în cursul unei perioade de cel puţin cinci ani începînd de la data acordării unei autorizaţii de introducere pe piaţa părţii în cauză, nici o persoană sau entitate, publică sau privată, alta decît persoana sau entitatea care a prezentat astfel de date nedivulgate, nu are voie să folosească astfel de date, în mod direct sau indirect, fără consimţământul explicit al persoanei sau entităţii care a prezentat datele respective, în sprijinul unei cereri pentru autorizarea introducerii pe piaţă a unui medicament;

(b) în cursul unei perioade de cel puţin şapte ani începînd de la data acordării unei autorizaţii de introducere pe piaţa părţii în cauză, nu se acordă o autorizaţie de introducere pe piaţă pentru nici o cerere ulterioară, cu excepţia cazului în care solicitantul ulterior prezintă propriile date sau datele utilizate cu autorizarea titularului primei autorizaţii, care respectă aceleaşi cerinţe ca în cazul primei autorizaţii. Produsele înregistrate fără prezentarea acestor date sunt scoase de pe piaţă pînă cînd cerinţele sunt îndeplinite.

(3) Perioada de şapte ani menţionată la alineatul (1) litera (b) al prezentului articol se prelungeşte pînă la maximum opt ani în cazul în care, în timpul primilor cinci ani după obţinerea autorizaţiei iniţiale, titularul obţine o autorizaţie pentru una sau mai multe indicaţii terapeutice noi considerate a aduce beneficii clinice semnificative în comparaţie cu terapiile existente.

(4) Dispoziţiile prezentului articol nu au efect retroactiv. Acestea nu afectează comercializarea medicamentelor autorizate înainte de intrarea în vigoare a prezentei legi.

**Articolul 9.** Rezumatul caracteristicilor medicamentului

(1) Rezumatul caracteristicilor produsului conţine, în ordinea indicată mai jos, următoarele informaţii:

1) denumirea medicamentului urmată de concentraţie şi de forma farmaceutică;

2) compoziţia calitativă şi cantitativă în substanţe active şi în constituenţi ai excipientului, a căror cunoaştere este esenţială pentru administrarea corespunzătoare a medicamentului. Se foloseşte denumirea comună sau descrierea chimică;

3) forma farmaceutică.

4) informaţii clinice:

a) indicaţii terapeutice,

b) posologie şi mod de administrare la adulţi şi, în măsura în care este necesar, la copii,

c) contraindicaţii,

d) avertizări speciale şi măsuri de precauţie la utilizare, iar pentru medicamentele imunologice, măsuri speciale de precauţie aplicabile persoanelor care manipulează aceste medicamente şi le administrează pacienţilor, împreună cu măsurile de precauţie luate de pacient,

e) interacţiunea cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune,

f) folosirea în timpul sarcinii şi alăptării,

g) efectele asupra capacităţii de a conduce şi de a utiliza maşini,

h) reacţii adverse,

i) supradozare (simptome, proceduri de urgenţă, antidoturi).

5) proprietăţi farmacologice:

a) proprietăţi farmacodinamice,

b) proprietăţi farmacocinetice,

c) date de siguranţă preclinice.

6) informaţii farmaceutice:

a) lista de excipienţi,

b) incompatibilităţi majore,

c) durata de conservare, atunci cînd este necesară după reconstituirea medicamentului sau atunci cînd ambalajul direct este deschis pentru prima dată,

d) măsuri speciale de precauţie la depozitare,

e) natura şi conţinutul recipientului,

f) măsuri speciale de precauţie pentru eliminarea medicamentelor folosite sau a deşeurilor provenite din folosirea acestor produse, după caz.

7)titularul autorizaţiei de punere pe piaţă.

8) numărul sau numerele autorizaţiei de punere pe piaţă.

9) data primei autorizaţii sau data de reînnoire a autorizaţiei.

10) data revizuirii textului.

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

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

Pentru autorizaţiile acordate în temeiul articolului 8, nu este necesar să se includă părţile din rezumatul caracteristicilor de produs ale medicamentului de referinţă privitoare la indicaţii sau concentraţii care erau încă protejate de legea brevetelor la data la care medicamentul generic a fost introdus pe piaţă. Pentru medicamentele incluse în lista de medicamente care sunt supuse unei monitorizări suplimentare, rezumatul caracteristicilor produsului include următoarea precizare: „Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare”. Această precizare este precedată de simbolul negru şi este urmată de o notă explicativă standard corespunzătoare.

În cazul tuturor medicamentelor se include un text standard care solicită în mod expres cadrelor medicale să raporteze orice reacţii adverse suspectate în conformitate cu sistemul naţional de raportare spontană menţionat la articolul 81. Sunt disponibile modalităţi diverse de raportare, inclusiv raportare electronică, în conformitate cu articolul 81.

(2) Solicitantul se asigură ca înainte ca rezumatele detaliate menţionate la pct. 2. al prezentului articol, să fie prezentate Agenţiei, ele să fie întocmite şi semnate de experţi avînd calificarea tehnică sau profesională necesară, care este prezentată într-un succint curriculum vitae.

(3) Persoanele avînd calificarea tehnică şi profesională menţionată la pct. 13. al prezentului articol justifică orice recurgere la documentaţia ştiinţifică menţionată la articolul 8, în conformitate cu condiţiile specificate la anexa 1.

(4) Rezumatele detaliate fac parte din dosarul pe care solicitantul îl prezintă Agenţiei

**Capitolul 2. DISPOZIŢII SPECIALE APLICABILE MEDICAMENTELOR HOMEOPATE**

**Articolul 10.** Procedura înregistrării medicamentelor homeopate

Medicamentele homeopatice produse şi introduse pe piaţa Republicii Moldova sunt înregistrate sau autorizate în conformitate cu articolul 11 şi articolul 12.

Agenţia stabileşte o procedură de înregistrare simplificată specială pentru medicamentele homeopatice menţionate la articolul 11.

**Articolul 11.** Obiectul unei proceduri speciale de înregistrare

(1) Prezintă obiectul unei proceduri speciale de înregistrare simplificate, numai medicamentele homeopate care satisfac următoarelor condiţii:

1) se administrează pe cale orală sau externă;

2) absenţa unor indicaţii terapeutice speciale pe eticheta medicamentului sau în orice alte informaţii referitoare la acesta;

3) existenţa unui grad suficient de diluţie pentru a garanta siguranţa medicamentului; în special, concentraţia substanţelor active în medicament nu poate nici să depăşească o parte per 10000 părţi de tinctură primară şi nici 1/100 din doza minimă utilizată în alopatie, în măsura în care prezenţa acestor substanţe active într- un medicament alopat necesită prezentarea unei prescripţii medicale.

(2) În cazul în care noi dovezi ştiinţifice justifică acest lucru, Comitetul Medicamentului poate modifica dispoziţiile alin. 1. pct. 3) al prezentului articol. Măsura respectivă, destinată să modifice elemente neesenţiale ale prezentei legi, se adoptă în conformitate cu procedura de reglementare cu control. În momentul înregistrării, Agenţia determină clasificarea pentru eliberarea medicamentului.

(3) Criteriile şi regulamentul de procedură prevăzute la articolul 12 alin.(2) şi la articolele 18-21, articolul 95 alin (4) şi alin. (11), se aplică prin analogie procedurii speciale de înregistrare simplificate pentru medicamente homeopate, cu excepţia dovedirii eficacităţii terapeutice.

**Articolul 12.** Cererea pentru procedura specială de înregistrare simplificată

(1) O cerere pentru procedura specială de înregistrare simplificată se poate referi la o serie de medicamente derivate din aceeaşi suşă sau aceleaşi suşe homeopate. Pentru a demonstra, în special, calitatea farmaceutică şi omogenitatea loturilor de fabricaţie a produselor în cauză, cererea este însoţită de următoarele documente:

1) denumirea ştiinţifică, sau altă denumire prevăzută într-o farmacopee, a suşei sau a suşelor homeopate, împreună cu precizarea diferitelor căi de administrare, a formelor farmaceutice şi a gradului de diluţie ce urmează a fi înregistrate;

2) dosarul de fabricaţie şi de control al remediului (remediilor) homeopatic(e) şi de justificare a uzului homeopatic pe baza unei bibliografii adecvate;

3) dosarul de fabricaţie şi control pentru fiecare formă farmaceutică şi o descriere a metodei de diluare şi dinamizare;

4) autorizaţia de fabricaţie a medicamentului în cauză;

5) copii ale eventualelor înregistrări şi autorizaţii obţinute pentru acelaşi medicament în alte ţări;

6) una sau mai multe machete ale ambalajului exterior şi ale ambalajului direct al medicamentelor care urmează să fie înregistrate;

7) date referitoare la stabilitate medicamentului.

(2) Medicamentele homeopate, altele decît cele menţionate la articolul 11 alin. (1), se autorizează şi se etichetează în conformitate cu articolul 6, articolul 8 şi articolul 9

(3) Dispoziţiile titlului IX se aplică medicamentelor homeopate, cu excepţia acelora menţionate la articolul 11 alin. (1).

**Capitolul III. DISPOZIŢII SPECIFICE APLICABILE MEDICAMENTELOR TRADIŢIONALE DIN PLANTE**

**Articolul 13.** Procedura simplificată pentru medicamentele din plante

(1) Prin prezentul articol se stabileşte o procedură simplificată de înregistrare (denumită în continuare „înregistrare pe baza folosirii tradiţionale”) pentru medicamentele din plante care îndeplinesc toate criteriile menţionate mai jos:

1) au indicaţii adecvate exclusiv medicamentelor tradiţionale din plante care, datorită compoziţiei şi scopului lor, sunt destinate şi concepute a fi folosite fără supravegherea unui medic, în scop de diagnosticare sau pentru prescrierea ori monitorizarea tratamentului;

2) se administrează numai în concentraţia şi posologia specificate;

3) sunt preparate care se administrează pe cale orală, externă şi/sau prin inhalare;

4) perioada de utilizare tradiţională prevăzută în articolul 13 alin. (5) pct. 3) a expirat;

5) datele referitoare la utilizarea tradiţională a medicamentului sunt suficiente; în special, s-a dovedit că produsul nu este dăunător în condiţii specifice de utilizare, iar efectele farmacologice sau eficacitatea medicamentului sunt plauzibile pe baza unei utilizări şi a unei experienţe îndelungate.

(2) Sub rezerva articolului 1 alin. (38), prezenţa în medicamentul din plante a vitaminelor sau mineralelor a căror siguranţă este atestată de existenţa unor dovezi solid documentate, nu exclude posibilitatea ca produsul să fie eligibil pentru înregistrare în conformitate cu alin.(1) al prezentului articol, cu condiţia ca acţiunea vitaminelor sau a mineralelor să fie accesorie acţiunii ingredientelor active din plante care priveşte indicaţia (indicaţiile) specificată(e).

(3) Atunci cind Agenţia consideră că un medicament tradiţional din plante îndeplineşte criteriile de autorizare în conformitate cu articolul 4 sau de înregistrare în conformitate cu articolul 11, dispoziţiile prezentei secţiune nu se aplică.

(4) Solicitantul şi titularul înregistrării se stabilesc în Republica Moldova.

(5) Pentru a obţine o înregistrare pe baza utilizării tradiţionale, solicitantul depune o cerere la Agenţie.

(6) Cererea este însoţită de:

1) informaţiile şi documentele:

a) prevăzute la articolul 6 alin. (3) pct 1)- 8), 10) şi 11);

b) rezultatele testelor farmaceutice prevăzute la articolul 6 alin. (3) pct 9) litera b);

c) rezumatul caracteristicilor produsului, fără datele specificate la articolul 9 alin. (4);

d) în cazul combinaţiilor, prevăzute la articolul 1 alin. (38) sau articolul 13 alin. (2), informaţiile prevăzute la articolul 13 alin. (1). pct. 5) referitoare la combinaţie ca atare; în cazul în care ingredientele individuale active nu sunt suficient de cunoscute, datele vor face referire şi la ingredientele active individuale;

2) orice autorizaţie sau înregistrare de punere pe piaţă a medicamentului obţinută de către solicitant într-o altă ţară şi detalii cu privire la orice decizie de refuz pentru acordarea unei autorizaţii sau a unei înregistrări, într-o altă ţară, precum şi motivele oricărei decizii de acest fel;

3) dovezi bibliografice sau expertize care să ateste că medicamentul în cauză sau produsul corespondent a fost utilizat în scopuri medicale pe parcursul unei perioade de cel puţin 30 de ani înainte de data cererii, incluzînd cel puţin 15 ani pe teritoriul Republicii Moldova.

4) o expunere bibliografică a datelor privind siguranţa, împreună cu un raport de expertiză, iar în cazul în care Agenţia solicită acest lucru, dacă se face o cerere suplimentară, datele necesare pentru evaluarea siguranţei medicamentului. Anexa 1 se aplică prin analogie tuturor informaţiilor şi documentelor menţionate la alin. (6), punctul. 1) al prezentului articol.

(7) Un produs corespondent, după cum se prevede la alin. (6) pct. 3) al prezentului articol, se caracterizează prin faptul că are aceleaşi ingrediente active, indiferent de excipienţii utilizaţi, acelaşi scop sau un scop similar, concentraţie şi posologie echivalente şi o cale de administrare identică sau similară cu cea a medicamentului pentru care s-a depus cererea.

(8) Cerinţa de a dovedi folosirea în scopuri medicinale pe parcursul unei perioade de 30 de ani, menţionată la alin. (6) punctul. 3) al prezentului articol, este îndeplinită chiar dacă produsul nu a fost introdus pe piaţă în baza unei autorizaţii specifice. Aceasta este, de asemenea, îndeplinită în cazul în care numărul sau cantitatea ingredientelor medicamentului au fost reduse pe parcursul perioadei respective.

(9) Înregistrarea în baza utilizării tradiţionale se refuză în cazul în care cererea nu respectă articolului 15 sau în cazul în care este îndeplinită cel puţin una dintre următoarele condiţii:

1) compoziţia calitativă şi/sau cantitativă nu este cea declarată;

2) indicaţiile nu respectă condiţiile prevăzute la articolul 15;

3) produsul ar putea fi dăunător în condiţii normale de utilizare;

4) datele referitoare la utilizarea tradiţională sunt insuficiente, în special în cazul în care efectele sau eficienţa farmacologică nu sunt plauzibile pe baza unei utilizări şi a unei experienţe îndelungate;

5) calitatea farmaceutică nu este demonstrată în mod satisfăcător.

(10) Agenţia notifică solicitantului, de autorizaţie de punere pe piaţă, orice decizie pe care o iau de a refuza înregistrarea în baza folosirii tradiţionale şi motivele acestui refuz.

(11) O listă a substanţelor din plante, preparatelor din plante şi a combinaţiilor acestora în vederea folosirii în medicamentele tradiţionale din plante, se stabileşte în conformitate cu procedura prevăzută la EMA. Lista conţine, în ceea ce priveşte fiecare substanţă din plante, indicaţia, concentraţia specificată şi posologia, calea de administrare, precum şi orice alte informaţii necesare pentru folosirea în siguranţă a substanţei din plante ca medicament tradiţional.

(12) Articolul 3 pct.1. şi pct. 5., articolul 4 pct. 1., articolul 9 alin. (13), articolul 15, 16, 19, 20, 21, 25 – 38, 49 – 63, 75 – 90, articolul 93 alin. (1) şi (2) din prezenta lege, precum şi ghidul privind buna practică de fabricaţie cu privire la produsele medicamentoase de uz uman şi medicamentele experimentale de uz uman se aplică, prin analogie, înregistrării pentru utilizare tradiţională acordată în temeiul prezentului capitol.

(13) Pe lîngă cerinţele de la articolele 40- 46, orice etichetă şi prospect de utilizare din ambalaj conţin o declaraţie în care se precizează faptul că:

1) produsul este un medicament tradiţional din plante care se utilizează potrivit indicaţiei (indicaţiilor) specificate exclusiv pe baza unei utilizări îndelungate şi

2) utilizatorul trebuie să consulte un medic sau un specialist calificat în domeniul sănătăţii în cazul în care simptomele persistă în timpul utilizării medicamentului sau în cazul în care apar efecte adverse care nu sunt menţionate în prospectul însoţitor. Agenţia poate solicita ca eticheta şi prospectul însoţitor să precizeze şi natura tradiţiei în cauză.

(14) În plus faţă de cerinţele articolelor 64 - 73, orice reclamă pentru un medicament înregistrat în temeiul prezentului capitol, conţine următoarea declaraţie: Medicament tradiţional din plante care se utilizează potrivit indicaţiei (indicaţiilor) specificate exclusiv pe baza unei utilizări îndelungate.

**Capitolul IV PROCEDURI GENERALE PRIVIND AUTORIZAŢIA DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**Articolul 14.** Termenul de eliberare a autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului

Agenţia ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că procedura de acordare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru un medicament se încheie în termen de maximum 210 zile de la depunerea unei cereri valabile.

**Articolul 15.** Examinarea cererii şi dosarul standardizat pentru autorizarea de punere pe piaţă a medicamentelor

(1) În vederea examinării cererii prezentate în conformitate cu articolul 6. şi 8., Agenţia:

1) trebuie să verifice dacă informaţiile prezentate în sprijinul cererii sunt în conformitate cu articolul 6, 8, şi să examineze dacă sunt respectate condiţiile pentru eliberarea unei autorizaţii de punere pe piaţă a medicamentelor;

2) transmite medicamentul, materiile prime ale acestuia şi, în cazul în care este necesar, produşii intermediari sau alţi componenţi ai acestuia, pentru a fi analizate de către Laboratorul oficial pentru controlul medicamentelor, pentru a se asigura că metodele de control utilizate de către producător şi descrise în informaţiile care însoţesc cererea, în conformitate cu articolul 6 alineatul (3) pct. 8), sunt corespunzătoare;

(2) În cazul în care Agenţia cere prezentarea informaţiilor suplimentare în vederea executării alin. (1) a prezentului articol, termenele stabilite la articolul 15 se suspendă pînă la furnizarea informaţiilor suplimentare solicitate. De asemenea, termenele menţionate se suspendă pentru perioada acordată solicitantului, în cazul în care este necesar, pentru a oferi explicaţii scrise.

**Articolul 16.** Inspecţii efectuate la etapa autorizării de punere pe piaţă

Agenţia prin efectuarea inspecţiilor, ia măsurile necesare pentru a se asigura despre capacitatea producătorilor şi a importatorilor de medicamente provenind din alte ţări, de a desfăşura procesul de fabricaţie în conformitate cu informaţiile prezentate în temeiul articolului 6 pct. 3. subp.4) şi/sau de a efectua controale în conformitate cu metodele descrise în informaţiile care însoţesc cererea, în conformitate cu articolul 6 alin. (3) pct. 8).

**Articolul 17.** Informaţia pentru public despre medicamentul autorizat

(1) La eliberarea autorizaţiei de punere pe piaţă, Agenţia informează pe titularul de autorizaţie cu privire la rezumatul caracteristicilor produsului autorizat.

(2) Agenţia ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că informaţiile prezentate în rezumat sunt conforme cu cele acceptate la eliberarea autorizaţiei de punere pe piaţă sau ulterior.

(3) Agenţia pune de îndată la dispoziţia publicului autorizaţia de punere pe piaţă, împreună cu prospectul, rezumatul caracteristicilor produsului şi orice condiţii stabilite în conformitate cu articolul 19, precum şi eventualele termene pentru îndeplinirea condiţiilor, dacă este cazul, pentru orice medicament pe care acestea îl autorizează.

(4) Agenţia întocmeşte un raport de evaluare şi prezintă comentarii cu privire la dosar în ceea ce priveşte rezultatele studiilor farmaceutice şi preclinice, studiile clinice, sistemele de gestionare a riscurilor şi sistemul de farmacovigilenţă ale medicamentului în cauză. Raportul de evaluare se actualizează ori de cîte ori devin disponibile noi informaţii cu importanţă pentru evaluarea calităţii, siguranţei sau eficienţei medicamentului în cauză.

Agenţia pune de îndată la dispoziţia publicului raportul de evaluare, împreună cu motivele care justifică avizul, după eliminarea tuturor informaţiilor care prezintă caracter de confidenţialitate comercială. Justificarea se prezintă separat pentru fiecare indicaţie menţionată în cererea de autorizare. Raportul public de evaluare include un rezumat redactat într-o formă accesibilă publicului. Rezumatul conţine, în special, o secţiune privind condiţiile de utilizare a medicamentului.

**Articolul 18.** Cerinţe specifice pentru autorizaţia de punere pe piaţă condiţionată

(1) În completarea dispoziţiilor menţionate la articolul 15, o autorizaţie de punere pe piaţă a unui medicament poate fi acordată sub rezerva îndeplinirii uneia sau mai multora din următoarele condiţii:

1) adoptarea măsurilor care garantează utilizarea în siguranţă a medicamentului inclus în sistemul de gestionare a riscurilor;

2) efectuarea de studii de siguranţă post-autorizare;

3) îndeplinirea unor obligaţii mai stricte decît cele menţionate la titlul IX în ceea ce priveşte înregistrarea şi raportarea reacţiilor adverse suspectate;

4) orice alte condiţii sau restricţii cu privire la utilizarea sigură şi eficientă a medicamentului.

5) existenţa unui sistem adecvat de farmacovigilenţă.

6) efectuarea studii de eficacitate post-autorizare, în cazul în care preocupările referitoare la anumite aspecte ale eficienţei medicamentului sunt identificate şi pot fi soluţionate doar după introducerea pe piaţă a medicamentului. Obligaţia de a efectua aceste studii pe orientările ştiinţifice menţionate la articolul 89.

(2) Autorizaţiile de punere pe piaţă stabilesc, după caz, termene pentru îndeplinirea condiţiilor.

(3). În situaţii excepţionale şi în urma consultării cu solicitantul, autorizaţia de punere pe piaţă este acordata sub rezerva anumitor condiţii, în ceea ce priveşte siguranţa medicamentului, adresarea unei notificări Agenţiei cu privire la orice incident legat de utilizarea acestuia şi măsurile care trebuie adoptate.

(4) Autorizaţia de punere pe piaţă poate fi acordată numai dacă solicitantul poate să demonstreze că nu este în măsură să furnizeze, din motive obiective şi verificabile, informaţii complete privind eficienţa şi siguranţa medicamentului în condiţii normale de utilizare şi trebuie să se bazeze pe unul dintre motivele enunţate în anexa 1.

(5) Menţinerea autorizaţiei de punere pe piaţă depinde de reevaluarea anuală a îndeplinirii acestor condiţii.

**Articolul 19.** Obligaţiile titularului de autorizaţie de punere pe piaţă după obţinerea autorizaţiei.

(1) După eliberarea unei autorizaţii de punere pe piaţă, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă trebuie, în ceea ce priveşte metodele de fabricaţie şi control prevăzute la articolul 6 alin. 3. punctul 4) şi 8), să ţină seama de progresul ştiinţific şi tehnic şi să introducă toate modificările necesare pentru a face posibile fabricaţia şi controlul medicamentului prin metode ştiinţifice general acceptate. Aceste modificări sunt supuse aprobării de către Agenţie, după caz.

(2) titular autorizaţiei de punere pe piaţă comunică de îndată Agenţiei toate informaţiile noi care ar putea atrage după sine modificarea detaliilor sau a documentelor menţionate la articolul 8 alin. (2), la articolul 8, şi 9 sau la anexa 1.

1) În special, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă comunică de îndată Agenţiei orice interdicţie sau restricţie impusă de autorităţile competente din altă ţară în care este comercializat medicamentul şi orice alte informaţii noi care ar putea influenţa evaluarea beneficiilor şi riscurilor medicamentului în cauză.

2) Informaţiile includ atît rezultatele pozitive cît şi cele negative ale studiilor clinice sau ale altor studii pentru toate indicaţiile şi populaţiile, indiferent dacă acestea figurează sau nu în autorizaţia de punere pe piaţă, precum şi datele privind utilizarea medicamentului cînd această utilizare este în afara condiţiilor din autorizaţia de punere pe piaţă.

(3)Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă se asigură că informaţiile privind produsul sunt actualizate în funcţie de cunoştinţele ştiinţifice cele mai recente, inclusiv concluziile evaluării şi recomandările puse la dispoziţia publicului prin intermediul portalului web al Agenţiei.

(4) Pentru ca raportul riscuri/beneficii să poată fi evaluat în permanenţă, Agenţia poate să ceară titularului autorizaţiei de punere pe piaţă să comunice date care să demonstreze că raportul riscuri/beneficii rămîne favorabil. Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite in termen legal un răspuns prompt şi exhaustiv la orice astfel de solicitare. Agenţia poate să solicite titularului autorizaţiei de punere pe piaţă să transmită o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă. Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite copia respectivă în termen de şapte zile de la primirea solicitării.

**Articolul 20.** Valabilitatea autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului

(1) Fără să aducă atingere alin. (4) şi alin. (5) din prezentul articol, autorizaţia de punere pe piaţă este valabilă timp de cinci ani.

(2) După expirarea termenului de cinci ani a autorizaţiei de punere pe piaţă, medicamentul poate fi supus autorizării repetate în baza unei reevaluări a dosarului de înregistrare.

1) În acest scop, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă oferă Agenţiei o versiune consolidată a dosarului de înregistrare conform anexei 1, cu prezentarea informaţiilor revizuite în ceea ce priveşte calitatea, siguranţa şi eficienţa, inclusiv evaluarea datelor conţinute de rapoartele privind reacţiile adverse suspectate şi rapoartele periodice actualizate privind siguranţa transmise în conformitate cu titlul IX, precum şi toate modificările introduse după acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă, cu cel puţin şase luni înainte de expirarea autorizaţiei de punere pe piaţă în conformitate cu alin. (1).

(3) Orice autorizaţie care în decurs de trei ani de la acordare nu este urmată de introducerea efectivă pe piaţă a medicamentului autorizat în Republica Moldova, devine caducă.

(4) În cazul în care un medicament introdus anterior pe piaţă în Republica Moldova care a acordat autorizaţia nu mai este prezent pe piaţă în Republica Moldova respectiv pe o perioadă de trei ani consecutiv, autorizaţia acordată pentru medicamentul respectiv devine caducă.

(5) Agenţia poate, în situaţii excepţionale şi din raţiuni de sănătate publică, să acorde derogări de la alin. (3) şi (4) Aceste derogări trebuie justificate temeinic.

**Articolul 21. Răspunderea penală şi civilă**

Obţinerea autorizaţiei de punere pe piaţă nu afectează răspunderea civilă şi penală a titularului autorizaţiei de punere pe piaţă şi după caz, a producătorului.

**Articolul 22. Refuzul autorizării punerii pe piaţă a medicamentului**

(1) Se refuză acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă în cazul în care, după verificarea datelor şi a documentelor enumerate la articolul 8, şi 10, devine clar că:

1) raportul beneficii/riscuri nu este considerat a fi favorabil sau

2) eficienţa terapeutică a medicamentului este insuficient demonstrată de către solicitant sau

3) medicamentul nu are compoziţia calitativă şi cantitativă declarată.

(2) Se refuză acordarea autorizaţiei şi în cazul în care datele sau documentele prezentate în sprijinul cererii nu sunt conforme cu dispoziţiile articolului 8, şi 10.

(3) Solicitantul sau titularul autorizaţiei de punere pe piaţă îşi asumă responsabilitatea pentru corectitudinea documentelor şi datelor prezentate.

**Articolul 23.** Grup de coordonare

(1) Se instituie un grup de coordonare în cadrul Agenţie pentru îndeplinirea următoarelor sarcini:

1) examinarea oricărei probleme legate de o autorizaţie de punere pe piaţă a unui medicament în două sau mai multe ţări în conformitate cu procedurile stabilite în titlul IV;

2) examinarea problemelor referitoare la farmacovigilenţa medicamentelor autorizate de alte ţări, în conformitate cu articolul 87;

3) examinarea problemelor referitoare la modificările autorizaţiilor de punere pe piaţă acordate de alte ţări, nedeclarate în Republica Moldova.

(2) Membrii grupului de coordonare se asigură că există o coordonare adecvată între sarcinile grupului şi activitatea Agenţiei.

(3) Membrilor grupului de coordonare li se cere să nu dezvăluie informaţii de nicio natură care fac obiectul secretului profesional, chiar după încheierea îndatoririlor acestora.

**Capitolul V PROCEDURA SIMPLIFICATA**

**Articolul 24.** Procedura simplificată a medicamentelor autorizate de Agenţia Europeană pentru Medicamente (EMA)

(1) În vederea acordării unei autorizaţii de punere pe piaţă pentru un medicament autorizat conform procedurii centralizate de către Agenţia Europeană pentru Medicamente (EMA), solicitantul va respecta prevederile art. 6.

(2) Agenţia ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că procedura de acordare a autorizaţiei de punere pe piaţă pentru un medicament conform pct. 1 al prezentului articol se încheie în termen de maximum 45 zile de la depunerea unei cereri valabile.

**T i t l u l IV**

**FABRICAŢIE ŞI IMPORT**

**Articolul 25.** Autorizarea fabricaţiei şi importului

(1) Agenţia ia toate măsurile necesare pentru a se asigura că fabricaţia medicamentelor pe teritoriul Republicii Moldova se efectuează numai pe baza unei autorizaţii. Această autorizaţie de fabricaţie este necesară chiar dacă medicamentele obţinute sunt destinate exportului.

(2) Autorizaţia menţionată la alin.(l) al prezentului articol este necesară atît pentru fabricaţia totală, cît şi pentru cea parţială, precum şi pentru diferite procese de dozare, ambalare sau prezentare.

1) Autorizaţia menţionată nu este necesară pentru preparare, dozare, schimbare a ambalajului sau a formei de prezentare, atunci cînd aceste procese se efectuează numai în scopul livrării cu amănuntul de către farmaciştii în farmacii.

(3) Autorizaţia menţionată la alim.(l) al prezentul articol este necesară şi pentru importuri în Republica Moldova. Prezentul titlu şi articolul 92 se aplică în acelaşi mod pentru importuri ca şi pentru fabricaţie.

(4) Informaţiile privind autorizaţia prevăzută la alin. (l) al prezentului articol se introduc în baza de date a Agenţiei menţionată la articolul 93 .

**Articolul 26.** Cerinţe generale

(1) Pentru a obţine autorizaţia de fabricaţie/import, solicitantul trebuie să respecte următoarele cerinţe:

1) să specifice medicamentele şi formele farmaceutice care urmează să fie fabricate sau importate şi, locul unde acestea urmează să fie fabricate şi/sau controlate;

2) pentru fabricaţia sau importul produselor menţionate, trebuie să posede: spaţii adecvate şi suficiente, echipament tehnic şi posibilităţi de control în acord cu prevederile regulilor de bună practică de fabricaţie a medicamentelor şi reguli de buna practica de distribuţie aprobate de Ministerul Sănătăţii, conform prevederilor articolului 16;

3) să aibă la dispoziţie serviciile cel puţin ale unei persoane calificate, în înţelesul articolului 34.

(2) Solicitantul autorizaţiei de fabricaţie va depune o cerere însoţită de documentele şi informaţii specificate în regulamentul cu privire la autorizarea fabricaţiei medicamentelor aprobat de Ministerul Sănătăţii.

**Articolul 27.** Condiţii generale de emitere a autorizaţiei de fabricaţie

(1) Agenţia emite autorizaţia de fabricaţie, numai după ce s-a asigurat de corespunderea informaţiilor furnizate conform prevederilor art. 28, printr-o inspecţie efectuată de inspectorii săi.

(2) Pentru a se asigura de respectarea cerinţelor menţionate la articolul 28 acordarea autorizaţiei poate fi condiţionată de îndeplinirea anumitor obligaţii impuse fie la acordarea autorizaţiei, fie la o dată ulterioară.

(3) Autorizaţia se eliberează numai pentru spaţiile, medicamentele şi formele farmaceutice specificate în cerere.

(4) Agenţia emite autorizaţia de fabricaţie în termen de cel mult 90 zile de la data primirii cererii valide.

(5) Autorizaţia de fabricaţie emisă de Agenţia este valabilă 5 ani.

**Articolul 28.** Modificări la autorizaţia de fabricaţie

Dacă titularul autorizaţiei de fabricaţie solicită o modificare a informaţiilor prevăzute la articolul 28 alin. (1) punctul 1) şi punctul 2), acestea se vor efectua în cel mult 30 zile. În cazul în care pentru efectuarea modificării la autorizaţiei de fabricaţie este necesară inspectarea, această perioadă se va extinde pînă la 90 zile.

**Articolul 29.** Solicitarea datelor suplimentare cu referire la persoana calificată

În cazul prezentării datelor incomplete indicate în articolul 26, cît şi informaţii privind persoana calificată prevăzută în articolul 34; Agenţia va solicita aceste date, iar termenul de emitere a autorizaţiei de fabricaţie prevăzut în articolul 27 alin. (4) şi articolul 28, se va suspenda, pînă la prezentarea informaţiilor cerute suplimentar.

**Articolul 30.** Obligaţiunile titularului autorizaţiei de fabricaţie

(1) Titularul autorizaţiei de fabricaţie este obligat să:

1) posede personal calificat conform prevederilor legale existente în Republica Moldova, atît pentru fabricaţie cît şi pentru control;

2) elibereze medicamente autorizate numai în acord cu legislaţia din Republica Moldova;

3) anunţe în prealabil Agenţia despre orice schimbări care îşi propune să le facă în datele prezentate conform articolul 26 şi cele prezentate la articolul 36 cu privire la persoana calificată, în cazul eliberării sau înlocuirii acesteia.

4) permită accesul în sediile sale inspectorilor Agenţiei, în orice moment;

5) asigure şi să permită persoanei calificate prevăzute la artticolul 34 să îşi exercite sarcinile sale, punînd la dispoziţia acesteia toate mijloacele necesare.

6) respecte ghidurile şi regulile de bună practică de fabricaţie pentru medicamente şi să folosească ca materii prime numai substanţe active care au fost fabricate conform ghidurilor detaliate de bună practică de fabricaţie pentru substanţe active şi distribuite în conformitate cu bunele practici de distribuţie pentru substanţele active. Titularul autorizaţiei de fabricaţie verifică respectarea de către producătorul şi distribuitorii de substanţe active a bunelor practici de fabricaţie şi a bunelor practici de distribuţie prin realizarea auditurilor la locul de fabricaţie şi de distribuţie ale producătorului şi ale distribuitorilor de substanţe active. Titularul autorizaţiei de fabricaţie verifică respectarea fie el însuşi, fie prin intermediul altui agent economic, care acţionează în numele său în temeiul unui contract.

Titularul unei autorizaţii de fabricaţie se asigură că excipienţii sunt adecvaţi utilizării în medicamente identificînd care este buna practică de fabricaţie corespunzătoare. Aceasta se identifică pe baza unei evaluări formalizate a riscurilor în conformitate cu ghidurile aplicabile menţionate la alin. (4) al articolului 32. Aceasta evaluare a riscurilor va include cerinţe altor sisteme de calitate (ex. ISO), precum şi sursa, utilizarea preconizată a excipienţilor şi cazurile anterioare de neajunsuri calitative. Titularul autorizaţiei de fabricaţie va identifica şi aplica măsurile necesare pentru implementarea bunelor practici de fabricaţie, iar măsurile întreprinse se vor documenta.

7) informeze Agenţia şi titularul autorizaţiei de punere pe piaţă despre cazuri în care medicamentul este suspectat a fi falsificat, atît dacă medicamentele respective sunt distribuite prin lanţul legal de aprovizionare sau prin mijloace ilegale, inclusiv prin vînzare ilegală prin intermediul serviciilor informaţionale ale societăţii;

8) verifice dacă producătorii, importatorii sau distribuitorii substanţelor active utilizate, sunt înregistraţi la Agenţie;

9) verifice autenticitatea şi calitatea substanţelor active şi a excipienţilor.

**Articolul 31**. Fabricarea de substanţe active

(1) Prezenta lege include prevederi către fabricarea totală a substanţelor active folosite ca materii prime, cît şi cea parţială sau importul unei substanţe active folosite ca materie primă definită la anexa 1 partea I punctul 3.2.1.1 litera (b), precum şi diverse procedee de divizare, ambalare sau prezentare înaintea utilizării acesteia la fabricaţia unui medicament, inclusiv reambalarea sau reetichetarea, efectuate de un distribuitor de materii prime.

(2) Alin. (1) al prezentului articol se va revizui ori de cîte ori vor fi identificate noutăţi ştiinţifice şi tehnice în fabricaţia medicamentelor.

(3) Republica Moldova ia măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că fabricarea, importul şi distribuţia pe teritoriul sau a substanţelor active, inclusiv a substanţelor active care sunt destinate exportului, respectă buna practică de fabricaţie şi bunele practici de distribuţie pentru substanţele active.

(4) Substanţele active se vor importa numai în cazul cînd sunt îndeplinite următoarele condiţii:

1) substanţele active au fost fabricate în conformitate cu buna practică de fabricaţie cel puţin echivalente cu cele prevăzute la articolul 34.

2) substanţele active sunt însoţite de confirmarea scrisă din partea autorităţii competente din ţara exportatoare potrivit căreia:

a) standardele privind buna practică de fabricaţie aplicabile fabricii care produce substanţa activă exportată sunt cel puţin echivalente cu cele prevăzute la articolul 34.

b) producătorul respectiv este supus unor controale periodice, stricte şi transparente şi măsurilor de aplicare eficace a bunelor practici de fabricaţie, inclusiv inspecţii repetate şi neanunţate, astfel încît să se garanteze o protecţie a sănătăţii publice;

c) în cazul în care se descoperă cazuri de nerespectare, informaţiile cu privire la aceste constatări sunt furnizate fără întîrziere la Agenţie de către ţara exportatoare. Confirmarea scrisă nu va exclude obligativitatea corespunderii producătorului prevederilor expuse la articolul 8 şi articolul 32 alin. (1). litera f).

(5) Cerinţa prevăzută la alin. (4) pct. 2) a prezentului articol nu se aplică în cazul în care ţara exportatoare este inclusă în lista prevăzută la articolul 93.

(6) În mod excepţional, pentru a asigura disponibilitatea medicamentelor, atunci cînd o fabrică unde se produce o substanţă activă pentru export a fost inspectată de o autoritate din tara membra a ICH, PIC/S şi s-a constatat că respectă principiile şi ghidurile de bună practică de fabricaţie prevăzute în conformitate cu articolul 34, Agenţia poate renunţa la cerinţa prevăzută la alin. (4) pct. 2) din prezentul articol pentru o perioadă care nu depăşeşte validitatea certificatului de bună practică de fabricaţie, emis de autorităţilor enumerate mai sus. Decizia privind folosirea posibilităţii de a renunţa se va lua de către Comisia Medicamentului.

**Articolul 32.** Elaborearea actelor conexe cu referire la buna practică de fabricaţie pentru medicamente

(1) Regulile de bună practică de fabricaţie pentru medicamente menţionate la articolul 30 alin. (6) se aprobă prin ordinul Ministerului Sănătăţii.

(2) Agenţia va publica ghiduri cu privire la buna practică de fabricaţie, cu revizuirea periodică a acestora, în conformitate cu progresul tehnico-ştiinţific şi noutăţile legislative naţionale şi internaţionale în domeniu.

(3) Regulile de bună practică de distribuţie pentru substanţele active folosite, menţionate la articolul 30 alin. (6) sunt aprobate de Ministerul Sănătăţii.

(4). Agenţia aprobă proceduri privind evaluarea formalizată a riscurilor pentru identificarea bunelor practici de fabricaţie corespunzătoare pentru excipienţi menţionată la articolul 30 alin. (6).

**Articolul 33.** Prevederi către elementele de siguranţă

(1) Elementele de siguranţă menţionate la articolul 40 alin. (1).pct. 15) nu se îndepărtează şi nu se acoperă, parţial sau total, decît dacă sunt îndeplinite următoarele condiţii:

1) înainte de îndepărtarea sau acoperirea, totală sau parţială, a elementelor de siguranţă menţionate, titularul autorizaţiei de fabricaţie verifică dacă medicamentul respectiv este autentic şi dacă nu a fost modificat ilicit;

2) titularul autorizaţiei de fabricaţie respectă dispoziţiile articolului 40 alin. (2) punctul 15) prin înlocuirea elementelor de siguranţă menţionate cu elemente de siguranţă echivalente în ceea ce priveşte posibilitatea de a verifica autenticitatea, identitatea şi de a furniza dovezi privind modificarea ilicită a medicamentului. O astfel de înlocuire se efectuează fără a deschide ambalajul direct în sensul definiţiei de la articolul 1 alin. (3).

Elementele de siguranţă sunt considerate echivalente, dacă:

a) respectă cerinţele prevăzute în legislaţie şi celor adoptate în temeiul articolului 40 alin. (2); şi

b) sunt la fel de eficiente şi permit verificarea autenticităţii şi identificarea medicamentelor, şi oferă suficiente probe ale modificării ilicite a medicamentelor;

3) înlocuirea elementelor de siguranţă se realizează în conformitate cu buna practică de fabricaţie aplicabilă medicamentelor; şi

4) înlocuirea elementelor de siguranţă face obiectul supravegherii de către Agenţie.

(2) Titularii autorizaţiei de fabricaţie, inclusiv cei care desfăşoară activităţile menţionate la alin. (1). al prezentului articol, sunt consideraţi a fi producători, care sunt răspunzători conform legislaţiei pentru daune în cazurile fabricaţiei produselor cu defect.

**Articolul 34.** Eliberarea şi deţinerea autorizaţiei de fabricaţie

(1) Agenţia va elibera autorizaţie de fabricaţie numai întreprinderii care dispune în permanenţă şi în mod continuu de serviciile cel puţin ale unei persoane calificate, în conformitate cu condiţiile stabilite la articolul 37, care trebuie să îndeplinească cerinţele indicate la articolul 38.

(2). Atunci cînd titularul autorizaţiei îndeplineşte personal condiţiile stabilite la articolul 37, acesta îşi poate asuma responsabilitatea menţionată la alin. (1). al prezentului articol.

**Articolul 35.** Cerinţe către persoana calificată

(1) Agenţia se asigură că persoana calificată menţionată la articolul 34, îndeplineşte condiţiile de calificare stabilite la alin. (2). şi alin. (3). al prezentului articol.

(2) O persoană calificată trebuie să deţină o diplomă, certificat sau altă dovadă de calificare oficială dobîndită la terminarea unor studii universitare, ori a unui curs recunoscut ca echivalent de către Republica Moldova, pe o perioadă de cel puţin cinci ani de studii teoretice şi practice în domeniul farmacie, medicină, veterinară, chimie, farmaceutică şi tehnologie farmaceutică, biologie..

(3) Prin excepţie de la alin. (2). al prezentului articol, durata minimă a cursurilor universitare poate fi trei ani şi jumătate acolo unde cursul este urmat de o perioadă de formare teoretică şi practică de cel puţin un an şi incluzînd o perioadă de practică într-o farmacie de circuit deschis de cel puţin şase luni, coroborate cu un examen de nivel universitar.

(4). Dacă două cursuri universitare sau două cursuri recunoscute de Republica Moldova ca fiind echivalente coexistă în Republica Moldova şi dacă unul dintre acestea se extinde pe mai mult de patru ani iar celalalt peste trei ani, cursul de trei ani finalizat cu o diplomă, certificat sau alte dovezi de calificare oficiale dobîndite la terminarea unui curs universitar sau a unui curs echivalent recunoscut se consideră că îndeplineşte condiţia de durată prevăzută la alin. (3), în condiţiile în care diplomele, certificatele sau alte dovezi de calificare oficiale dobîndite la completarea ambelor cursuri sunt recunoscute ca şi cursuri echivalente de către Republica Moldova.

(5) Cursul trebuie să includă studii teoretice şi practice în cel puţin următoarele domenii de bază:

1) fizică experimentală;

2) chimie generală şi anorganică;

3) chimie organică;

4) chimie analitică;

5) chimie farmaceutică, inclusiv analiza medicamentelor;

6) biochimie generală şi aplicată (medicală);

7) fiziologie;

8) microbiologie;

9) farmacologie;

10) tehnologie farmaceutică;

11) toxicologie;

12) farmacognozie (studiul compoziţiei şi efectelor substanţelor active naturale de origine vegetală şi animală).

Programul studiilor în aceste domenii trebuie să permită aplicarea articolul 36. alin. (6). Atunci cînd diplomele, certificatele sau alte dovezi de calificare oficială prevăzute la alin. (2), care nu îndeplinesc criteriile prevăzute la alin. (2) – (5), Agenţia se asigură că persoana în cauză produce dovezi de cunoştinţe adecvate ale subiectelor în discuţie.

(7) Persoana calificată trebuie să aibă experienţă practică timp de cel puţin doi ani, în una sau mai multe întreprinderi autorizate pentru fabricarea medicamentelor, în activităţi de analiză calitativă a medicamentelor şi analiză cantitativă a substanţelor active, precum şi alte teste şi verificări necesare pentru asigurarea calităţii medicamentelor.

Durata experienţei practice poate fi redusă cu un an dacă studiile universitare durează cel puţin cinci ani, şi cu un an şi jumătate dacă studiile universitare durează cel puţin şase ani.

(8) Agenţia în baza evaluării competenţelor, include persoanele calificate într-un registru disponibil publicului.

**Articolul 36.** Responsabilităţile persoanei calificate

(1) Agenţia se asigură că persoana calificată menţionată la articolul 34, în contextul procedurilor menţionate la articolul 37, este responsabilă pentru următoarele:

1) în cazul medicamentelor fabricate în Republica Moldova, că fiecare lot de medicament este fabricat şi verificat în conformitate cu legislaţia în vigoare din Republica Moldova şi în conformitate cu condiţiile autorizaţiei de punere pe piaţă;

2) în cazul medicamentelor provenind din alte tari, fiecare lot de producţie a fost supus unei analize calitative complete, unei analize cantitative vizînd cel puţin toate substanţele active, precum şi tuturor celorlalte teste şi verificări necesare pentru asigurarea calităţii medicamentelor în conformitate cu cerinţele autorizaţiei de punere pe piaţă.

3) în cazul medicamentelor provenind din alte ţări, indiferent dacă medicamentul a fost sau nu fabricat în Republica Moldova, fiecare lot de producţie a fost supus unei analize calitative complete, unei analize cantitative vizînd cel puţin toate substanţele active, precum şi tuturor celorlalte teste şi verificări necesare pentru asigurarea calităţii medicamentelor în conformitate cu cerinţele autorizaţiei de punere pe piaţă.

4) în cazul medicamentelor destinate introducerii pe piaţă în Republica Moldova, persoana calificată menţionată la articolul 34, se asigură că elementele de siguranţă menţionate la articolul 26, alin. (1), punctul. 15), au fost aplicate pe ambalaj.

Loturile de medicamente care au fost supuse acestor controale în Comunitatea Europeana, şi sunt însoţite de documentul ce atesta calitatea seriei (certificatul de calitate şi/sau buletinul de analiză) semnate de persoana calificată sunt eliberate de aceste controale.

(2) Pentru medicamentele importate, atunci cînd au fost încheiate acorduri corespunzătoare între Republica Moldova şi ţara exportatoare prin care se confirmă că producătorul de medicamente aplică standarde de bună practică de fabricaţie cel puţin echivalente cu cele stabilite în Republica Moldova şi că au fost efectuate în ţara exportatoare controalele menţionate la alin. (1) punctul. 2) al prezentului articol, persoana calificată este absolvită de responsabilitatea de a efectua aceste controale.

(3) În toate situaţiile, inclusiv atunci cînd medicamentele sunt livrate pentru vînzare, persoana calificată trebuie să efectueze înregistrări într-un registru sau într-un document echivalent prevăzut în acest scop, că fiecare lot de fabricaţie corespunde dispoziţiilor prezentului articol. Registrul sau documentul echivalent menţionat trebuie actualizat pe măsură ce se îndeplinesc noi operaţii şi trebuie să rămînă la dispoziţia Agenţiei, nu mai puţin de 5 ani.

(4) Agenţia impune respectarea sarcinilor menţionate la articolul 36, de către persoanele calificate prin mijloace administrative corespunzătoare sau prin supunerea acestor persoane unui cod profesional de conduită.

(5) În caz de neîndeplinire de către persoana calificată a obligaţiunilor care îi revin, Agenţia suspendă temporar activitatea acestei persoane, în vederea aplicării proceduri administrative sau disciplinare împotriva acesteia.

**Articolul 37.** Obligativitatea înregistrării activităţii importatorilor, producătorilor şi distribuitorilor de substanţe active

(1) Importatorii, producătorii şi distribuitorii de substanţe active care sunt stabiliţi în Republica Moldova îşi înregistrează activitatea la Agenţie.

(2) Formularul de înregistrare include cel puţin următoarele informaţii:

1) numele sau denumirea companiei şi adresa permanentă;

2) substanţele active care urmează a fi importate, fabricate sau distribuite;

3) informaţii privind spaţiile şi echipamentele tehnice pentru activitatea acestora.

(3) Persoanele menţionate la alin. 1. al prezentului articol, depun formularul de înregistrare la Agenţie cu cel puţin 60 de zile înainte de data preconizată pentru începerea activităţii.

(4) Pe baza unei evaluări a riscurilor, Agenţia poate decide să facă o inspecţie. În cazul în care Agenţia notifică solicitantului în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare că va avea loc o inspecţie, solicitantul nu îşi începe activitatea înainte ca Agenţia să îi notifice acordul său în acest sens. În cazul în care, în termen de 60 de zile de la primirea formularului de înregistrare, Agenţia nu a notificat solicitantul că va avea loc o inspecţie, solicitantul poate începe activitatea.

(5) Persoanele menţionate la alin. (1) al prezentului articol, transmit anual Agenţiei o listă a modificărilor care au avut loc în ceea ce priveşte informaţiile furnizate în formularul de înregistrare. Orice modificare care are un impact asupra calităţii sau a siguranţei substanţelor active fabricate sau distribuite se notifică imediat.

(6) Persoanele menţionate la alin. (1) al prezentului articol, care şi-au început activitatea înainte de publicarea prezentei legi vor depune formularul de înregistrare la Agenţie timp de 3 luni de la data publicării prezentei legi.

(7) Agenţia introduce informaţiile furnizate în conformitate cu alin. (2) al prezentul articol în baza de date a Agenţiei menţionată la articolul 93.

(8) Prezentul articol nu aduce atingere articolului 93.

**Articolul 38.** Prevederi către produsele suspectate a fi falsificate.

(1) Prin derogare de la articolului 2 alin. (1) al prezentului articol, şi fără a aduce atingere titlul VII, Statul prin intermediul autorităţilor abilitate va întreprinde măsurile necesare pentru a preveni punerea în circulaţie a medicamentelor care sunt introduse în Republica Moldova, dar nu sunt destinate punerii în circulaţie în Republica Moldova, în cazul în care există motive suficiente pentru a suspecta că aceste produse sunt falsificate.

**Articolul 39.** Dispoziţii speciale pentru fabricare şi import

Dispoziţiile prezentului capitolul se aplică, de asemenea, medicamentelor homeopate.

**T i t l u V**

**ETICHETARE ŞI PROSPECT**

**Articolul 40.** Cerinţele generale pentru ambalajul medicamentelor

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

1) denumirea medicamentului urmată de concentraţie şi forma farmaceutică şi, după caz, menţionarea celor cărora le este destinat (nou-născuţi, copii sau adulţi); în cazul în care medicamentul conţine pînă la trei substanţe active, este inclusă denumirea comună internaţională (DCI) sau, în cazul în care nu există, denumirea comună;

2) substanţele active exprimate calitativ şi cantitativ pe unitate de doză sau în funcţie de forma de administrare pentru un volum sau o masa dată, utilizînd denumirile lor comune;

3) forma farmaceutică şi conţinutul produsului exprimat în masă, volum sau număr de doze ale medicamentului;

4) o listă a excipienţilor cunoscuţi ca avînd o acţiune recunoscută sau un efect recunoscut şi incluşi în orientări, indicaţii detaliate publicate de Agenţiei. Cu toate acestea, în cazul în care produsul este un produs injectabil, un preparat topic sau un preparat de uz oftalmologic, trebuie declaraţi toţi excipienţii;

5) modul de administrare şi/sau calea de administrare;

6) un avertisment special că medicamentul trebuie păstrat astfel încît să nu fie la îndemîna şi vederea copiilor;

7) atenţionări speciale pentru medicament, dacă este cazul;

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

9) precauţii speciale de păstrare, după caz;

10) numele şi adresa titularului autorizaţiei de punere pe piaţă şi, după caz, numele reprezentantului desemnat de deţinător pentru a-l reprezenta;

11) numărul autorizaţiei de punere pe piaţă a medicamentului;

12) seria de fabricaţie;

13) în cazul medicamentelor care nu se eliberează pe bază de reţetă, instrucţiuni de folosire;

14) pentru medicamente, altele decît produsele radiofarmaceutice menţionate la prezentul articolul punctul 15)., elemente de siguranţă care să permită distribuitorilor angro şi persoanelor autorizate sau îndreptăţite să furnizeze medicamente populaţiei:

a) să verifice autenticitatea medicamentului; şi

b) să identifice pachetele individuale, precum şi un dispozitiv care să permită să se verifice dacă ambalajul exterior a fost modificat ilicit.

(2) Medicamentele care se eliberează pe bază de prescripţie medicală au elementele de siguranţă menţionate la articolul 42 pct. 14), cu excepţia cazului în care sunt incluse în lista întocmită în conformitate cu alin. (2). pct. 2) de la prezentul articol.

Medicamentele care nu se eliberează pe bază de prescripţie medicală nu au elementele de siguranţă menţionate la articolul 42 subpct. 14), cu excepţia cazului în care sunt incluse în lista întocmită în conformitate cu pct. 2. subpct 2) de la prezentul articol după evaluarea riscului de falsificare pe care îl prezintă.

(3) Agenţia adoptă, măsuri de completare a dispoziţiilor de la articolul articolul 42 pct. 14) în scopul de a stabili normele detaliate pentru elementele de siguranţă prevăzute la articolul 42 pct. 14).

Masurile adoptate de Agenţie prevăd:

1) caracteristicile şi specificaţiile tehnice ale identificatorului unic al elementelor de siguranţă prevăzute la articolul 42 pct. 14) care permite verificarea autenticităţii medicamentului şi identificarea pachetelor individuale. La stabilirea elementelor de siguranţă se acordă atenţia cuvenită raportului costuri/eficacitate;

2) listele cu medicamente sau categorii de medicamente care, în cazul medicamentelor care sunt eliberate pe bază de prescripţie medicală, nu au elemente de siguranţă şi, în cazul medicamentelor care nu sunt eliberate pe bază de prescripţie medicală, au elementele de siguranţă menţionate la articolul 42 pct. 14). Listele menţionate pot fi realizate avînd în vedere riscul de falsificare şi cel determinat de falsificare referitor la medicamente sau categoriile de medicamente. În acest sens, se vor aplica cel puţin următoarele criterii:

a) preţul şi volumul de vînzări al medicamentului;

b) numărul şi frecvenţa cazurilor anterioare de medicamente falsificate raportate în Uniune şi în ţări terţe şi evoluţia numărului şi frecvenţei unor astfel de cazuri pînă în prezent;

c) caracteristicile specifice ale medicamentelor în cauză;

d) gravitatea afecţiunilor prevăzute a fi tratate;

e) alte potenţiale riscuri pentru sănătatea publică;

3) procedurile pentru notificarea Agenţiei prevăzute la alin. (4) al prezentului articol şi un sistem rapid de evaluare şi de decizie cu privire la astfel de notificări în scopul aplicării pct. 2);

4) modalităţile de verificare a elementelor de siguranţă menţionate la articolul 42 pct. 14) de către producători, distribuitori, farmacişti şi persoanele autorizate sau îndreptăţite să furnizeze medicamente către populaţie şi de către Agenţie. Modalităţile menţionate permit verificarea autenticităţii fiecărui pachet furnizat conţinînd medicamente care prezintă elemente de siguranţă menţionate la articolul 42 pct. 14) şi determină sfera unei astfel de verificări. Atunci cînd se stabilesc aceste modalităţi, se ţine seama de caracteristicile specifice ale lanţurilor de aprovizionare din Republica Moldova şi de necesitatea de a se asigura că impactul măsurilor de verificare asupra diverşilor actori din lanţul de aprovizionare este proporţionat;

5) dispoziţii privind crearea, gestionarea şi accesibilitatea sistemului de repertorii în care sunt păstrate informaţiile privind elementele de siguranţă, care să permită verificarea autenticităţii şi identificarea medicamentelor, în conformitate cu articolul 42 pct. 14).

Costurile sistemelor de repertorii sunt suportate de titularii de autorizaţii de fabricaţie pentru medicamente care prezintă elemente de siguranţă.

4. La adoptarea măsurilor menţionate la pct. 2. al prezentului articol, Agenţia ţine cont în mod corespunzător cel puţin de elementele următoare:

1) protecţia datelor personale, conform dispoziţiilor din legislaţia naţională;

2) interesele legitime de protecţie a informaţiilor comerciale cu caracter de confidenţial;

3) proprietatea şi confidenţialitatea datelor generate de utilizarea elementelor de siguranţă; şi

4) raportul cost-eficacitate al măsurilor.

**Articolul 41.** Particularităţi generale pentru informaţia de pe ambalajul direct

(1) Pe ambalajele direct, cu excepţia celor prevăzute la alin. (2) şi alin. (3), trebuie să fie înscrise informaţiile prevăzute la articolul 40.

(2) Atunci cînd sunt introduse în ambalaje exterioare în conformitate cu cerinţele prevăzute la articolul 40 şi articolul 45, pe ambalajele directe sub formă de blistere trebuie să fie înscrise cel puţin următoarele informaţii:

— denumirea medicamentului stabilită la articolul 40 pct. 1);

— numele titularului autorizaţiei de punere pe piaţă a produsului;

— data expirării;

— seria de fabricaţie.

(3) Pe ambalajele directe de dimensiuni mici, pe care nu pot fi menţionate informaţiile prevăzute la articolul 40 şi articolul 45, trebuie să fie înscrise cel puţin următoarele informaţii:

— denumirea medicamentului stabilită la articolul 40 alin. (1) şi, după caz, calea de administrare;

— modul de administrare;

— data expirării;

— seria;

— conţinutul exprimat în masă, volum sau unităţi.

(4) Informaţiile prevăzute la articolul 40, 41 şi 45 trebuie să fie uşor de citit şi de înţeles şi rezistente la ştergere.

(5) Denumirea medicamentului, prevăzută la articolul 41 alin. (1), trebuie să figureze pe ambalaj şi în format Braille. Titular autorizaţiei de punere pe piaţă ia măsuri pentru ca prospectul însoţitor să fie disponibil, la cererea organizaţiilor de pacienţi, în formate adecvate pentru nevăzători şi cei cu vederea afectată parţial.

**Articolul 42.** Prospect pentru pacient

Includerea unui prospect în ambalajul tuturor medicamentelor este obligatorie, cu excepţia cazului în care toate informaţiile cerute la articolul 43 şi articolul 45 figurează direct pe ambalajul exterior sau pe ambalajul direct.

**Articolul 43.** Cerinţe către prospect

(1) Prospectul pentru pacient se elaborează în conformitate cu rezumatul caracteristicilor produsului; acesta cuprinde, în următoarea ordine:

1) pentru identificarea medicamentului:

a) denumirea medicamentului urmată de concentraţie şi de forma farmaceutică şi, după caz, menţionarea celor cărora le este destinat (nou-născuţi, copii sau adulţi). Denumirea comună se include în cazul în care medicamentul conţine numai o singură substanţă activă şi în cazul în care denumirea este o denumire inventată;

b) categoria farmacoterapeutică sau tipul de activitate în termeni uşor de înţeles pentru pacient;

2) indicaţiile terapeutice;

3) o listă de informaţii necesare înainte de luarea medicamentului:

a) contraindicaţii;

b) măsuri adecvate de precauţie la utilizare;

c) forme de interacţiune cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune (de ex. alcool, tutun, alimente) care pot afecta acţiunea medicamentului;

d) avertismente speciale;

4) instrucţiunile necesare şi obişnuite pentru o bună utilizare, în special:

a) dozajul,

b) metoda şi, după caz, calea de administrare;

c) frecvenţa de administrare, specificîndu-se, după caz, momentul în care medicamentul poate sau trebuie să fie administrat; şi, după caz, în funcţie de natura produsului:

d) durata tratamentului, în cazul în care trebuie să fie limitat;

e) măsurile întreprinse în caz de supradozaj (de exemplu simptome, proceduri de urgenţă);

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

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

h) o recomandare specifică de consultare a medicului sau a farmacistului, după caz, pentru clarificări privind utilizarea produsului;

5) o descriere a reacţiilor adverse care pot apărea în timpul utilizării normale a medicamentului şi, dacă este cazul, acţiunile de întreprins în acest caz.

6) o trimitere la data de expirare indicată pe etichetă, însoţită de:

a) un avertisment împotriva utilizării medicamentului după această dată;

b) măsuri speciale de precauţie la păstrare, după caz;

c) un avertisment privind anumite semne vizibile de deteriorare, după caz;

d) compoziţia calitativă completă (în substanţe active şi excipienţi) şi compoziţia cantitativă în substanţe active, utilizînd denumiri comune, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;

e) forma farmaceutică şi conţinutul în masă, volum sau unităţi de concentraţie, pentru fiecare formă de prezentare a medicamentului;

f) numele şi adresa titularului autorizaţiei de punere pe piaţă;

g) numele şi adresa producătorului;

7) data la care prospectul însoţitor a fost revizuit ultima dată.

(2) Pentru medicamentele incluse în lista de medicamente care sunt supuse unei monitorizări suplimentare reglementată de Agenţie, se include următoarea menţiune suplimentară: „Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare”. Această menţiune este precedată de simbolul negru şi este urmată de o notă explicativă standard corespunzătoare.

(3) În cazul tuturor medicamentelor se include un text standard care solicită pacienţilor în mod explicit să comunice orice reacţie adversă suspectată doctorului, farmacistului sau cadrului medical care se ocupă de aceştia sau direct sistemului naţional de raportare spontană menţionat la articolul 87.

(4) Lista prevăzută la alin. (1) pct. 3) a prezentului articol trebuie:

1) să ţină seama de situaţia specifică a anumitor categorii de utilizatori (copii, femei însărcinate sau care alăptează, persoane în vîrstă, persoane prezentînd patologii specifice);

2) să menţioneze, după caz, efectele posibile asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje;

3) să includă lista excipienţilor a căror cunoaştere este importantă pentru o utilizare sigură şi eficientă a medicamentului.

(5) Prospectul însoţitor reflectă rezultatele consultărilor cu grupurile ţintă de pacienţi, asigurîndu-se lizibilitatea, claritatea şi uşurinţa folosirii.

**Articolul 44.** Cerinţe faţă de etichetare şi prospect în procesul de autorizare

(1) Una sau mai multe machete ale ambalajului exterior şi ale ambalajului direct al medicamentului, împreună cu proiectul prospectului, se prezintă Agenţiei, în cazul în care autorizaţia de punere pe piaţă este cerută. Rezultatele evaluărilor realizate în cooperare cu grupurile ţintă de pacienţi sunt de asemenea transmise Agenţiei.

(2) Agenţia refuză autorizaţia de punere pe piaţă în cazul în care etichetarea sau prospectul nu sunt conforme cu dispoziţiile prezentei legi sau în cazul în care nu sunt conforme cu informaţiile enumerate în rezumatul caracteristicilor produsului.

(3) Toate propunerile de modificare a etichetării sau a prospectului reglementate de prezentul capitol şi care nu se referă la rezumatul caracteristicilor produsului sunt prezentate Agenţiei.

(4) Faptul că Agenţia nu refuză o autorizaţie de punere pe piaţă în conformitate cu alin. 2 al prezentului articol sau o modificare a etichetării sau a prospectului în conformitate cu alin. 3. al prezentului articol nu aduce atingere răspunderii juridice generale a producătorului şi atitularui autorizaţiei de punere pe piaţă.

**Articolul 45.** Pictograme şi simboluri

Ambalajul exterior şi prospectul pot include simboluri sau pictograme avînd drept scop clarificarea anumitor informaţii menţionate la articolul 40 şi la articolul 43 alin. (1), precum şi alte informaţii compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului care sunt utile pentru pacient cu excluderea oricărui element de natură publicitară.

**Articolul 46.** Limba de comunicare

(1) Informaţiile enumerate la art. art. 40, 43 şi 45 pe care trebuie să le conţină etichetele sunt prezentate în limbă română sau în limba română şi una din alte limbi, cu condiţia ca în toate limbile utilizate să apară aceleaşi informaţii.

(2) În cazul anumitor medicamente orfane, ca urmare a unei cereri motivate, informaţiile prevăzute la articolul 40 pot să fie furnizate doar într-una din limbile internaţionale.

(3) Prospectul pentru pacient trebuie redactat şi conceput astfel încît să fie clar şi inteligibil, permiţînd utilizatorilor să acţioneze în mod corespunzător, după caz cu ajutorul profesioniştilor din domeniul sănătăţii. Prospectul pentru pacient trebuie să fie uşor lizibil în limba română sau în limba română şi alte limbi, cu condiţia ca aceleaşi informaţii să fie furnizate în toate limbile folosite.

(4) În cazul în care medicamentul nu este destinat să fie livrat direct pacientului sau în cazul în care intervin probleme grave în ceea ce priveşte disponibilitatea medicamentului, Agenţia poate acorda, sub rezerva măsurilor pe care le consideră necesare pentru a proteja sănătatea publică, o derogare de la obligaţia ca anumite informaţii să apară pe etichetă şi în prospect. Acesta poate acorda, de asemenea, o derogare integrală sau parţială de la obligaţia ca eticheta şi prospectul să fie într-o altă limbă.

**Articolul 47.** Ambalajul, eticheta şi prospectul medicamentelor cu conţinut de radionuclizi

(1) Ambalajul exterior şi recipientul medicamentelor care conţin radionuclizi trebuie să fie etichetate în conformitate cu reglementările naţionale pentru transportul în siguranţă al materialelor radioactive stabilite. De asemenea, etichetarea trebuie să fie conformă cu dispoziţiile stabilite la alin. (2) şi alin. (3) al prezentului articol.

(2) Eticheta de pe ecranul protector trebuie să includă informaţiile menţionate la articolul 41. De asemenea, eticheta de pe ecranul protector trebuie să explice în detaliu toate codificările utilizate pe flacon şi să indice, după caz, pentru un moment şi o dată anume, cantitatea de radioactivitate pe doză sau pe flacon şi numărul de capsule sau, pentru lichide, numărul de mililitri din recipient.

(3) Eticheta flaconului trebuie să cuprindă următoarele informaţii:

1) denumirea sau codul medicamentului, inclusiv denumirea sau simbolul chimic al radionuclidului;

2) seria şi data expirării;

3) simbolul internaţional pentru radioactivitate;

4) numele şi adresa producătorului;

5) cantitatea de radioactivitate în conformitate cu alin. (2) al prezentului articol.

(4) Agenţia asigură că în ambalajul produselor radiofarmaceutice, al generatorilor de radionuclizi, al truselor de radionuclizi sau al precursorilor radionuclidici este introdus un prospect detaliat cu instrucţiuni. Textul acestui prospect trebuie să fie elaborat în conformitate cu dispoziţiile articolului 44. De asemenea, prospectul trebuie să includă orice precauţii care trebuie să fie luate de către utilizator şi pacient în cursul preparării şi al administrării medicamentului, precum şi precauţii speciale pentru distrugerea ambalajelor şi a conţinutului neutilizat al acestuia

**Articolul 48.** Eticheta şi prospectul pentru medicamente homeopate

(1) Medicamentele homeopate trebuie să fie etichetate în conformitate cu dispoziţiile prezentul capitol şi să fie identificate printr-o menţiune pe etichetă a naturii lor homeopate într-o formă clară şi lizibilă.

(2) Pe lîngă menţionarea clară a cuvintelor „medicament homeopat”, eticheta şi, după caz, prospectul medicamentelor prevăzute la articolul 13 alin. (1) prezintă exclusiv următoarele informaţii:

1) denumirea ştiinţifică a remediului sau remediilor urmată de gradul de diluţie, folosindu-se simbolurile farmacopeii folosite în conformitate cu articolul 1 alin. (27); în cazul în care medicamentul homeopatic este compus din două sau mai multe remedii, denumirile ştiinţifice ale remediilor de pe etichetă pot fi completate cu o denumire inventată;

2) numele şi adresa titularului înregistrării şi, după caz, ale producătorului;

3) modul de administrare şi, după caz, calea de administrare;

4) data expirării, în termeni clari (lună, an);

5) forma farmaceutică;

6) conţinutul formei de prezentare pentru vînzare;

7) precauţii speciale de conservare, după caz;

8) o atenţionare specială, în cazul în care este necesară pentru medicament;

9) numărul lotului de fabricaţie;

10) numărul de înregistrare;

11) „medicament homeopat fără indicaţii terapeutice aprobate”;

12) un avertisment prin care utilizatorul este sfătuit să consulte un doctor în cazul în care simptomele persistă.

**T i t l u VI**

**CLASIFICAREA MEDICAMENTELOR**

**Articolul 49.** Criterii şi grupe de clasificare a medicamentelor

(1) La acordarea unei autorizaţii de punere pe piaţă, Agenţia specifică clasificarea medicamentului în:

1) medicament care se eliberează pe bază de prescripţie medicală;

2) medicament care se eliberează fără prescripţie medicală.

În acest scop se aplică criteriile prevăzute la articolul 50 pct. 1.

(2) Agenţia poate stabili subcategorii pentru medicamentele care se eliberează numai cu prescripţie medicală. În acest caz, acestea fac trimitere la următoarea clasificare:

1) medicamentele pe bază de reţetă pentru livrare repetabilă sau nerepetabilă;

2) medicamente care se eliberează pe bază de prescripţie medicală specială;

3) medicamente pe bază de reţetă cu regim restricţionat, rezervate pentru utilizarea în anumite domenii specializate.

**Articolul 50.** Medicamente cu prescripţie medicală

(1) Medicamentele se eliberează pe bază de prescripţie medicală atunci cînd:

1) este probabil să prezinte un pericol direct sau indirect, chiar în cazul utilizării corecte, atunci cînd sunt utilizate fără supraveghere medicală sau

2) sunt utilizate incorect în mod frecvent şi pe scară largă şi, în consecinţă, pot prezenta un pericol direct sau indirect pentru sănătatea publică sau

3) conţin substanţe sau preparate ale acestora, a căror activitate şi/sau ale căror reacţii adverse necesită investigaţii suplimentare sau

4) sunt prescrise în mod normal de un medic pentru a fi administrate parenteral.

(2) În cazul în care Agenţia prevede subcategoria de medicamente care se eliberează pe bază de prescripţie medicală specială, acestea iau în considerare următorii factori:

1) medicamentul conţine, într-o cantitate care nu este exceptată, o substanţă clasificată ca substanţă narcotică sau psihotropă în înţelesul convenţiilor internaţionale în vigoare, cum ar fi convenţiile Organizaţiei Naţiunilor Unite din 1961 şi 1971 sau

2) în cazul în care este utilizat incorect, medicamentul poate prezinta un risc considerabil de abuz medicamentos, să conducă la dependenţă sau să fie utilizat abuziv în scopuri ilegale sau

3) medicamentul conţine o substanţă care, din cauza noutăţii sau a proprietăţilor sale, ar putea fi considerată ca aparţinînd grupului vizat la alin. (2), punctul 2) al prezentului articol, ca măsură de precauţie.

(3). În cazul în care Agenţia prevede subcategoria de medicamente care se eliberează pe bază de prescripţie restrictivă, acestea iau în considerare următorii factori:

1) datorită caracteristicilor sale farmaceutice sau a noutăţii sale, ori în interesul sănătăţii publice, medicamentul este rezervat tratamentelor care pot fi urmate numai într-un mediu spitalicesc;

2) medicamentul este utilizat în tratamentul bolilor care trebuie diagnosticate în mediu spitalicesc sau în instituţii care deţin echipamente de diagnosticare adecvate, chiar dacă administrarea şi continuarea tratamentului pot fi desfăşurate în altă parte sau

3) medicamentul este destinat pacienţilor în ambulatoriu, dar utilizarea sa, poate produce reacţii adverse foarte grave, care necesită o prescripţie medicală întocmită în funcţie de necesităţi de către un specialist şi o supraveghere specială în cursul tratamentului.

(4) Agenţia derogă de la aplicarea alin. (1), (2). şi (3) ţinînd seama de:

1) doza unică maximă, doza zilnică maximă, dozajul, forma farmaceutică, anumite tipuri de ambalare şi/sau

2) alte condiţii de utilizare specificate.

**Articolul 51.** Medicamente fără prescripţie medicală

Medicamentele care se eliberează fără prescripţie medicală sunt cele care nu se încadrează la criteriile enumerate la articolul 50.

**Articolul 52.** Lista medicamentelor cu prescripţie medicală

Agenţia întocmeşte o listă a medicamentelor care se eliberează, pe teritoriul Republicii Moldova, pe bază de prescripţie medicală, specificînd, după caz, categoria în care sunt clasificate. Agenţia actualizează această listă.

**Articolul 53.** Modificarea clasificării medicamentelor

(1) În cazul în care se aduc la cunoştinţa Agenţiei elemente noi, aceasta examinează şi, după caz, modifică clasificarea unui medicament, aplicînd criteriile enunţate la articolul 50.

(2) În cazul în care modificarea clasificării unui medicament a fost autorizată pe bază de teste preclinice sau studii clinice semnificative, Agenţia nu face trimitere la rezultatele acestor teste sau studii atunci cînd examinează o cerere provenind de la un alt solicitant sau deţinator de autorizaţie de punere pe piaţă în vederea modificării clasificării aceleiaşi substanţe timp de un an de la data autorizării modificării iniţiale.

(3) În fiecare an, Agenţia comunică Ministerului Sănătăţii despre modificările aduse listei menţionate la articolul 54.

**T i t l u VII**

**DISTRIBUŢIA A MEDICAMENTELOR ŞI INTERMEDIEREA DE MEDICAMENTE**

**Articolul 54.** Autorizarea distribuţiei de medicamente

(1) Fără a aduce atingere articolului 6, Agenţia ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că pe teritoriul lor sunt distribuite numai medicamente pentru care a fost acordată o autorizaţie de punere pe piaţă în conformitate cu prevederile legale.

(2) În ceea ce priveşte activităţile de distribuţie cu ridicata şi de depozitare, medicamentele intră sub incidenţa unei autorizaţii de punere pe piaţă acordate conform regulamentului Agenţiei şi cu prezenta lege.

(3) Orice distribuitor care nu este titularul autorizaţiei de punere pe piaţă şi care importă un medicament în Republica Moldova îşi notifică intenţia de a importa produsul titularului autorizaţiei de punere pe piaţă şi Agenţiei.

În ceea ce priveşte medicamentele pentru care nu s-a acordat o autorizaţie de punere pe piaţă, notificarea Agenţiei nu aduce atingere procedurilor suplimentare stipulate în legislaţia naţională şi taxelor ce trebuie achitate Agenţiei pentru verificarea notificării.

(4) În cazul medicamentelor pentru care s-a acordat o autorizaţiei de punere pe piaţă distribuitorul prezintă notificarea confrom alin. (3) al prezentul articol, titularului autorizaţiei de punere pe piaţă şi Agenţiei. Se achită Agenţiei o taxă pentru verificarea respectării condiţiilor stabilite în legislaţia Republicii Moldova privind medicamentele şi în autorizaţia de punere pe piaţă.

**Articolul 55.** Condiţii privind autorizaţia de distribuţie

(1) Agenţia ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că distribuţia de medicamente este condiţionată de deţinerea unei autorizaţii de a desfăşura activitatea de distribuitor de medicamente care indică spaţiile de pe teritoriile lor pentru care este valabilă.

(2) În cazul în care persoanele autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populaţie pot, în conformitate cu prevederile legale naţionale, să desfăşoare şi activităţi de distribuţie angro, aceste persoane trebuie să facă obiectul autorizării prevăzute la pct. 1.

(3) Deţinerea unei autorizaţii de fabricaţie include autorizarea de a distribui medicamentele la care face referire această autorizaţie. Deţinerea unei autorizaţii de a desfăşura activitatea de distribuţie de medicamente nu îl exceptează pe titular de la obligaţia de a deţine o autorizaţie de fabricaţie şi de a se conforma condiţiilor stabilite în acest sens, chiar şi atunci cînd activitatea de fabricaţie sau cea de import este secundară.

(4) Agenţia introduce informaţiile privind autorizaţiile menţionate la alin. (1) de la prezentul articol în baza de date cu referire la distribuitorii angro.

(5) Verificările persoanelor autorizate să desfăşoare activitatea de distribuţie de medicamente şi inspectarea sediilor acestora se efectuează sub responsabilitatea Agenţiei care a acordat autorizaţia pentru sediile aflate pe teritoriul Republicii Moldova.

(6) Agenţia suspendă sau revocă autorizaţia menţionată în alin. (1) al prezentului articol atunci cînd nu mai sunt îndeplinite condiţiile de autorizare.

(7) Agenţia întreprinde măsurile necesare pentru desfăşurarea procedurii de examinare a cererii de autorizaţie de distribuţie în timp de 90 de zile de la data depunerii cererii. În cazul în care cererea nu întruneşte condiţiile de autorizare Agenţia poate cere solicitantului, furnizarea informaţiilor suplimentare, procedura de examinare se suspendă pînă la furnizarea datelor suplimentare necesare.

**Articolul 56.** Cerinţele către solicitantul autorizaţiei de distribuţiei

(1) Pentru a obţine autorizaţia de distribuţie, solicitanţii trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe minime:

1) trebuie să dispună de spaţii, instalaţii şi echipamente adecvate şi corespunzătoare, pentru a se asigura păstrarea şi distribuţia corespunzătoare a medicamentelor;

2) trebuie să aibă personal, în special o persoană calificată desemnată ca responsabilă, care să îndeplinească condiţiile prevăzute de legislaţia statului membru în cauză;

3) trebuie să se angajeze să îndeplinească obligaţiile care le revin în conformitate cu articolul 57.

**Articolul 57.** Cerinţele către titularul autorizaţiei de distribuţiei

(1) Titularii autorizaţiei de distribuţie trebuie să îndeplinească următoarele cerinţe minime:

1) trebuie să permită accesul în orice moment la spaţiile, instalaţiile şi echipamentele prevăzute la articolul 56 alin. (1) punctul 1) persoanelor responsabile cu inspectarea acestora;

2) trebuie să îşi procure medicamente numai de la persoane care deţin, la rîndul lor, autorizaţia de distribuţie sau care sunt exceptate de la obţinerea acestei autorizaţii în conformitate cu articolul 55 alin. (3);

3) trebuie să furnizeze medicamente numai persoanelor care deţin, la rîndul lor, autorizaţie de distribuţie sau care sunt autorizate sau abilitate să elibereze medicamente către populaţie în ţara în cauză;

a) trebuie să verifice că medicamentele pe care le-au recepţionat nu sunt falsificate, verificînd elementele de siguranţă de pe ambalajul exterior, în conformitate cu cerinţele prevăzute în actele delegate menţionate la articolul 40. alin. (2);

4) trebuie să aibă un plan de urgenţă care să asigure o punere în aplicare eficientă a oricărei retrageri de pe piaţă ordonate de Agenţie sau desfăşurate în colaborare cu producătorul sau titular autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentul în cauză;

5) trebuie să ţină o evidenţă sub forma facturilor de vînzare/cumpărare sau în format electronic, ori sub orice altă formă, înregistrînd pentru orice tranzacţie de intrare, ieşire sau intermediere de medicamente cel puţin următoarele informaţii:

— data;

— denumirea medicamentului;

— cantitatea primită, furnizată sau intermediată;

— numele şi adresa furnizorului sau a destinatarului, după caz;

— numărul lotului de medicamente, cel puţin pentru produsele care prezintă elementele de siguranţă menţionate la articolul 40, alin. (1), punctul 15);

6) trebuie să păstreze evidenţa prevăzută la alin. (1), punctul 5) al prezentului articol la dispoziţia Agenţiei, în scopul inspecţiilor, pe o perioadă de cinci ani;

7) trebuie să respecte principiile şi orientările privind bunele practici de distribuţie a medicamentelor, astfel cum sunt prevăzute la articolul 62;

8) trebuie să menţină un sistem al calităţii care prevede responsabilităţile, procedurile şi măsurile de gestionare a riscurilor legate de activităţile lor;

9) trebuie să informeze imediat Agenţia şi, după caz, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă cu privire la medicamentele pe care le recepţionează sau care le sunt oferite şi în legătură cu care constată sau pe care le suspectează că sunt falsificate.

(2) În sensul alin. (1) punctul 2), în cazul în care medicamentul este obţinut de la un alt distribuitor angro,titularii autorizaţiei de distribuţie angro trebuie să verifice respectarea principiilor şi orientărilor de bune practici de distribuţie de către distribuitorul angro care furnizează medicamentul. Aceasta include verificarea dacă distribuitorul angro care furnizează medicamentul deţine o autorizaţie de distribuţie angro. În cazul în care medicamentul este obţinut de la producător sau importator,titularii autorizaţiei de distribuţie angro trebuie să verifice dacă producătorul sau importatorul deţine o autorizaţie de fabricaţie.

(3) În cazul în care medicamentul este obţinut prin intermediere,titularii autorizaţiei de distribuţie angro trebuie să verifice dacă intermediarii implicaţi îndeplinesc cerinţele prevăzute în prezenta lege.

(4) Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă a unui medicament şi distribuitorii respectivului medicament introdus efectiv pe piaţă în Republica Moldova asigură, în limita responsabilităţilor lor, aprovizionarea corespunzătoare şi continuă cu acest medicament a farmaciilor şi a persoanelor autorizate să livreze medicamente astfel încît nevoile pacienţilor din Republica Moldova să fie satisfăcute.

Normele de punere în aplicare a prezentului punct ar trebui, de asemenea, să fie justificate de raţiuni de protecţie a sănătăţii publice şi să fie proporţionale cu obiectivul acestei protecţii, în conformitate cu normele tratatului, în special cele privind libera circulaţie a mărfurilor şi concurenţa.

**Articolul 58.** Livrarea medicamentelor

(1) Pentru orice livrare de medicamente către o persoană autorizată sau abilitată să elibereze medicamente către populaţie în Republica Moldova, distribuitorul autorizat trebuie să anexeze un document care să indice (includă):

— data;

— denumirea şi forma farmaceutică a medicamentului;

— cantitatea furnizată;

— numele şi adresa furnizorului şi ale expeditorului ;

— numărul lotului de medicamente, cel puţin pentru produsele care prezintă elementele de siguranţă menţionate la articolul 40 alin. (1) punctul 15).

(2) Agenţia, conform atribuţiilor şi competenţelor sale, va întrerinde măsurile necesare pentru a asigura că persoanele autorizate sunt capabile să furnizeze medicamente către populaţie şi posedă informaţiile necesare pentru stabilirea trasabilităţii căii de distribuţie a fiecărui medicament.

**Articolul 59.** Excepţii de aplicare

Dispoziţiile prezentului capitol nu împiedică aplicarea unor condiţii mai restrictive stabilite de alte organe ale statului pentru distribuţia de:

— substanţe narcotice sau psihotrope;

— medicamente pe bază de sînge;

— medicamente imunologice;

— produse radiofarmaceutice.

**Articolul 60.** Regulile de bună practică de distribiţie

Distribuitorii de medicamente în activitatea lor trebuie să respecte Regulile de bună practică de distribiţie.

**Articolul 61.** Dispoziţii speciale pentru distribuţia angro de medicamente şi intermedierea de medicamente

Prezentul titlu se aplică medicamentelor homeopatice.

**Articolul 62.** Obţinerea şi furnizarea medicamentelor de către distribuitori angro

(1) Distribuitorii asigură că medicamentele sunt obţinute doar de la persoane autorizate sau împuternicite să furnizeze medicamente în conformitate cu dispoziţiile legale şi administrative aplicabile în Republica Moldova.

(2) Distribuitorii asigură furnizarea medicamentelor doar persoanelor autorizate sau împuternicite să primească medicamente pentru distribuţie în conformitate cu dispoziţiile legale şi administrative aplicabile a ţării în cauză.

**Articolul 63.** Activităţi de intermediere

(1) Agenţii economici care intermediază medicamente trebuie să se asigure că medicamentele intermediate fac obiectul unei autorizaţii de punere pe piaţă acordată de Agenţia în conformitate cu prezenta lege.

Agenţii economici care intermediază medicamente trebuie să aibă o adresă permanentă şi date de contact în Republica Moldova, astfel încît să permită identificarea exactă, localizarea, comunicarea şi supravegherea activităţilor acestora de către Agenţie.

Cerinţele relevante prevăzute la articolul 57 alin. (1) punctul punctul 4)-9) se aplică şi intermedierii de medicamente.

(2) Pot să intermedieze medicamente doar agenţii economici înregistraţi la Agenţie şi care se află la adresa permanentă menţionată la alin. (1). Agenţii economici în cauză transmit cel puţin numele, denumirea comercială şi adresa permanentă în scopul înregistrării. Aceştea vor informa fără întîrzieri nejustificate Agenţia cu privire la orice modificări ale acestor informaţii.

Agenţii economici care intermediază medicamente şi care şi-au început activitatea înainte de data aprobării prezentei legi se înregistrează la Agenţia timp de 3 luni de la data publicării acesteia.

Agenţia ţine un registru al agenţilor economici care intermediază medicamente disponibil publicului.

(3) Ghidul menţionat la articolul 62 va include dispoziţii specifice privind intermediere.

(4) Prezentul articol nu contravine prevederilor articolului 93.

Atunci cînd agenţii economici care intermediază medicamente nu respectă cerinţele prevăzute la prezentul articol, Agenţia exclude agentului economic din registrul menţionat la alin. (2). al prezentului articol. În acest caz Agenţia va notifica agentului economic în cauză.

**T I T L U L VIIA**

**VÎNZAREA LA DISTANŢĂ CĂTRE POPULAŢIE**

**Articolul \_** Vînzarea la distanţă către populaţie

(1) Se interzice oferirea spre vînzare la distanţă către populaţie a medicamentelor de uz uman.

(2) Vînzarea la distanţă către populaţie a medicamnetelor de uz uman presupune vînzarea prin internet, poştă, etc.

**T i t l u VIII**

**PUBLICITATEA**

**Articolul 64.** Forme de publicitate pentru medicamente

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

1) publicitatea pentru medicamente destinată publicului larg;

2) publicitatea pentru medicamente destinată persoanelor calificate să le prescrie sau să le elibereze;

3) vizite ale reprezentanţilor de vînzare medicali la persoanele calificate să prescrie medicamente;

4) distribuirea de mostre;

5) acordarea de stimulente pentru prescrierea sau eliberarea de medicamente prin acordarea, oferirea sau promiterea unor avantaje sau bonificaţii, în bani sau în natură, cu excepţia cazului în care acestea au o valoare simbolică;

6) sponsorizarea reuniunilor promoţionale la care iau parte persoane calificate să prescrie sau să elibereze medicamente;

7) sponsorizarea manifestărilor ştiinţifice la care participă persoane calificate să prescrie sau să elibereze medicamente, în special decontarea cheltuielilor de călătorie şi de cazare ocazionate de acestea.

(2) Dispoziţiile prezentului capitol nu reglementează următoarele:

1) etichetarea şi prospectele însoţitoare, care fac obiectul dispoziţiilor titlului V;

2) corespondenţa, eventual însoţită de materiale de natură nepublicitară, necesară pentru a răspunde la o întrebare specifică privind un anumit medicament;

3) anunţurile cu caracter informativ şi materialele documentare cum ar fi, schimbări ale ambalajului, atenţionări privind reacţiile adverse în cadrul precauţiilor generale de administrare a medicamentelor, cataloage comerciale şi liste de preţuri, cu condiţia să nu includă afirmaţii publicitare cu privire la medicament;

4) informaţii referitoare la sănătatea umană sau boli umane, cu condiţia să nu existe nici o referire, nici măcar indirectă, la medicamente

**Articolul 65.** Elementele constitutive ale publicităţii

(2) Agenţia interzice publicitatea destinată publicului larg avînd ca obiect medicamente care:

1) sunt disponibile numai pe baza unei prescripţii medicale, în conformitate cu dispoziţiile titlului VI;

2) conţin substanţe definite drept psihotrope sau narcotice de convenţiile internaţionale, precum convenţiile Organizaţiei Naţiunilor Unite din 1961 şi 1971.

(1) Pot face obiectul publicităţii destinate publicului larg acele medicamente care prin compoziţia şi obiectivul lor sunt destinate şi concepute a fi utilizate fără intervenţia unui medic în ceea ce priveşte diagnosticul, prescrierea sau urmărirea tratamentului, la nevoie cu recomandarea farmacistului.

(3) Interdicţia prevăzută la alin. (2) nu se aplică campaniilor de vaccinare efectuate de către societăţile din domeniu şi aprobate de autorităţile competente ale statelor membre.

(4) Interdicţia prevăzută la alin. (2) se aplică fără să aducă atingere legislatiei naţionale a audiovizualului.

**Articolul 66.** Prevederi generale pentru materialul publicitar destinat consumatorului de medicamente

(1) Orice publicitate pentru un medicament destinată publicului larg trebuie:

1) să fie concepută astfel încît să reiasă clar caracterul publicitar al mesajului şi produsul să fie identificat în mod clar ca medicament;

2) să includă cel puţin următoarele informaţii:

— denumirea comercială a medicamentului, precum şi denumirea comună internaţională, în cazul în care medicamentul conţine o singură substanţă activă;

— informaţiile necesare pentru utilizarea corectă a medicamentului;

— o invitaţie explicită şi lizibilă de a citi cu atenţie prospectul.

**Articolul 67.** Prevederi specifice pentru materialul publicitar destinat consumatorului de medicamente

(1) Publicitatea pentru un medicament destinată publicului larg nu trebuie să conţină nici un material care:

1) să dea impresia că o consultaţie medicală sau o intervenţie chirurgicală nu sunt necesare, în special prin oferirea unor sugestii de diagnostic sau de tratament prin corespondenţă;

2) să sugereze că efectele administrării medicamentului sunt garantate, nu sunt însoţite de reacţii adverse sau sunt mai bune ori echivalente cu cele ale altui tratament sau medicament;

3) să sugereze că starea de sănătate a utilizatorului poate fi îmbunătăţită prin administrarea medicamentului;

4) să sugerez că starea de sănătate a utilizatorului ar putea fi afectată în cazul în care nu se administrează medicamentul; această interdicţie nu se aplică campaniilor de vaccinare menţionate la articolul 65 alin. (4);

5) să fie destinat în exclusivitate sau în principal copiilor;

6) să facă referire la o recomandare a oamenilor de ştiinţă, a profesioniştilor din domeniul sănătăţii sau a unor persoane care nu intră în categoriile anterioare dar care, datorită celebrităţii lor, ar putea încuraja consumul de medicamente;

7) să sugereze că medicamentul este un produs alimentar, un produs cosmetic sau un alt bun de larg consum;

8) să sugereze că siguranţa sau eficacitatea medicamentului se datorează faptului că este natural;

9) ar putea, printr-o descriere sau o reprezentare detaliată a unei anamneze, să conducă la un autodiagnostic eronat;

10) să facă afirmaţii privind vindecarea, în termeni necorespunzători, alarmanţi sau înşelători;

11) să utilizeze, într-un mod inadecvat, alarmant sau înşelător, reprezentări vizuale care prezintă modificările organismului uman provocate de boli sau leziuni, sau acţiunea unui medicament asupra organismului uman sau unor părţi ale acestuia.

**Articolul 68.** Prevederi generale pentru materialul publicitar destinat persoanelor calificate

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

1) informaţii esenţiale compatibile cu rezumatul caracteristicilor produsului;

2) menţiune:”Acest material promoţional este destinat persoanelor calificate să prescrie, să distribuie şi să elibereze medicamente”

3) informaţiile din rezumatul caracteristicilor producului se imprimă folosind dimensiunea fontului 8

4) clasificarea medicamentului din punctul de vedere al modului de eliberare.

(2) Orice documentaţie referitoare la un medicament care este prezentată în cadrul unei promovări a produsului respectiv destinată persoanelor calificate să îl prescrie sau să îl elibereze trebuie să includă cel puţin informaţiile enumerate la alin. (1) şi să precizeze data la care documentaţia a fost redactată sau revizuită ultima oară.

1). Toate informaţiile cuprinse în documentaţia menţionată la alin. (1). trebuie să fie exacte, actualizate, verificabile şi suficient de complete pentru a permite destinatarului să îşi formeze propria părere cu privire al calitatea terapeutică a medicamentului în cauză.

2). Citatele, precum şi tabelele şi alte materiale ilustrative preluate din publicaţii medicale sau din alte lucrări ştiinţifice, în scopul de a fi utilizate în documentaţia menţionată la alin. (1), trebuie să fie reproduse cu fidelitate şi cu indicarea exactă a sursei.

**Articolul 69.** Prevederi generale pentru reprezentanţii medicali

(1) Reprezentanţii medicali trebuie să fie pregătiţi în mod adecvat de către întreprinderea care îi angajează şi trebuie să deţină suficiente cunoştinţe ştiinţifice pentru a putea oferi informaţii precise şi cît mai complete cu privire la medicamentele pe care le promovează.

(2) În cursul fiecărei vizite, reprezentanţii medicali trebuie să pună la dispoziţie persoanelor vizitate rezumatele caracteristicilor produsului pentru fiecare medicament pe care îl prezintă.

(3) Reprezentanţii medicali prezintă serviciului ştiinţific menţionat la articolul 73 alin. (1) orice informaţii cu privire la utilizarea medicamentelor pe care le promovează, cu referire în special la orice reacţii adverse raportate acestora de persoanele pe care le vizitează.

**Articolul 70.** Limitările privind publicitatea medicamentelor persoanelor calificate

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

(2) Ospitalitatea oferită la manifestările de promovare a medicamentelor este întotdeauna limitată strict la obiectivul principal şi nu trebuie extinsă la alte persoane în afara profesioniştilor din domeniul sănătăţii.

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

(4) Măsurile în vigoare sau practicile comerciale din alte ţări referitoare la preţuri, adaosuri şi reduceri nu sunt afectate de alin. (1), (2), şi (3).

(5) Dispoziţiile alin. (1) a prezentului articol nu împiedică manifestarea ospitalităţii, în mod direct sau indirect, la evenimente cu caracter exclusiv profesional sau ştiinţific; această ospitalitate este întotdeauna limitată strict la obiectivul ştiinţific principal al evenimentului; ea nu trebuie extinsă la alte persoane în afara profesioniştilor din domeniul sănătăţii.

**Articolul 71.** Mostrele de medicamente

(1) Pot fi distribuite, în mod excepţional, mostre gratuite numai persoanelor calificate să le prescrie şi în următoarele condiţii:

1) numărul de mostre distribuite anual pentru fiecare medicament şi pentru fiecare persoană abilitată să le elibereze pe bază de prescripţie să fie limitat;

2) orice distribuire de mostre să se efectueze ca răspuns la o cerere scrisă, semnată şi datată, din partea persoanei abilitată să elibereze prescripţii medicale;

3) cei care distribuie mostre să menţină un sistem adecvat de control şi responsabilitate;

4) fiecare eşantion nu depăşeşte cea mai mică formă de prezentare de pe piaţă;

5) fiecare mostră să aibă inscripţionată menţiunea „mostră medicală gratuită – nu este destinată vînzării” sau cu alte cuvinte care să aibă acelaşi înţeles;

6) fiecare mostră să fie însoţită de o copie a rezumatului caracteristicilor produsului;

7) nu pot fi furnizate mostre de medicamente care conţin substanţe psihotrope sau narcotice în înţelesul convenţiilor internaţionale, cum ar fi convenţiile Organizaţiei Naţiunilor Unite din 1961 şi 1971.

(2) Agenţia poate, de asemenea, să introducă restricţii suplimentare privind distribuţia de mostre de anumite medicamente.

**Articolul 72.** Autorizarea publicităţii şi promovării medicamentelor

(1) Agenţia se asigură că există metode adecvate şi eficiente de monitorizare a publicităţii pentru medicamente. Aceste metode, care se pot stabili pe baza unui sistem de control prealabil, trebuie să includă în orice caz dispoziţii legale care să prevadă că persoanele sau organizaţiile care, în conformitate cu dreptul intern, au un interes legitim în interzicerea oricărei forme de publicitate care nu este conformă cu prezentul titlu, pot intenta acţiuni în justiţie împotriva acestor forme de publicitate sau le pot aduce la cunoştinţa unei autorităţi administrative competente să decidă cu privire la astfel de sesizări sau să iniţieze proceduri legale corespunzătoare.

(2) În conformitate cu dispoziţiile legale menţionate la alin. (l), Agenţia conferă instanţelor judecătoreşti sau autorităţilor administrative competenţe care să le permită, în cazurile în care consideră că aceste măsuri sunt necesare, ţinînd seama de toate interesele implicate, în special interesul public:

1) să ordone încetarea publicităţii înşelătoare sau să declanşeze procedurile legale necesare pentru a obţine un ordin de încetare a unei astfel de publicităţi sau

2) în cazul în care publicitatea înşelătoare nu a fost încă publicată, dar publicarea este iminentă, să ordone interzicerea acesteia sau să declanşeze procedurile legale necesare pentru a obţine un ordin de interdicţie a acestei publicări, chiar fără o dovadă a unei pierderi sau prejudiciu efective sau a intenţiei sau a neglijenţei din partea autorului publicităţii.

(3) Agenţia prevede luarea măsurilor menţionate la alin. (2) în cadrul unei proceduri accelerate, cu efect provizoriu sau definitiv.

(4) În vederea eliminării efectelor persistente ale publicităţii înşelătoare a cărei încetare a fost ordonată printr-o decizie definitivă, Agenţia pot conferi instanţelor judecătoreşti sau autorităţilor administrative competenţe care să le permită:

1) să solicite publicarea integrală sau parţială a deciziei respective într- o formă pe care o consideră adecvată;

2) să ceară în plus publicarea unei declaraţii de rectificare.

(5). Dispoziţiile alin. (1)-(4) nu exclud controlul voluntar al publicităţii pentru medicamente realizat de organismele de autoreglementare şi recurgerea la aceste organisme, în cazul în care este posibilă iniţierea unor proceduri în faţa acestor organisme pe lîngă procedurile judiciare sau administrative menţionate la alin. (1)

**Articolul 73.** Responsabilitatea pentru publicitate a titularului de autorizaţie de punere pe piaţă.

(1) Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă stabileşte, în cadrul întreprinderii sale, un serviciu ştiinţific însărcinat cu informaţiile privind medicamentele pe care le introduce pe piaţă.

(2) Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă:

1) transmite la dispoziţia autorităţilor sau a organismelor responsabile de monitorizarea publicităţii pentru medicamente sau le transmite acestora cîte o mostră din toate formele de publicitate care provin de la întreprinderea sa, împreună cu o declaraţie care să indice persoanele cărora le sunt destinate, metoda de difuzare şi data primei difuzări;

2) se asigură că publicitatea pentru medicamente realizată de către întreprinderea sa este conformă cu cerinţele prezentului capitol;

3) verifică dacă reprezentanţii medicali angajaţi de întreprinderea sa au fost pregătiţi adecvat şi dacă îşi îndeplinesc obligaţiile care le sunt impuse de dispoziţiile articolului 69 alin. (2) şi (3);

4) furnizează Agenţiei toate informaţiile şi asistenţa de care au nevoie pentru buna desfăşurare a sarcinilor lor;

5) se asigură de respectarea imediată şi integrală a deciziilor luate de Agenţie.

(3) Agenţia nu interzic activităţile de co-promovare a medicamentului de cătretitular autorizaţiei de punere pe piaţă şi una sau mai multe companii desemnate de acesta.

(4) Agenţia întreprinde măsuri privind respectarea dispoziţiilor prezentului capitol şi intervine pentru sancţionare în cazul în care sunt încălcate în conformitate cu legislaţia.

Articolul 74. Publicitatea medicamentelor homeopate

Publicitatea avînd ca obiect medicamentele homeopatice prevăzute la articolul 11 alin. (1) este guvernată de dispoziţiile prezentului titlu.

**T i t l u IX**

**FARMACOVIGILENŢĂ**

**Capitolul I DISPOZIŢII GENERALE**

**Articolul 75.** Sistemul de farmacovigilenţă

(1) Agenţia opereză un sistem de farmacovigilenţă în vederea îndeplinirii sarcinilor lor referitoare la farmacovigilenţă şi în vederea participării la activităţile de farmacovigilenţă ale Republicii Moldova. Sistemul de farmacovigilenţă trebuie utilizat pentru colectarea informaţiilor referitoare la riscurile medicamentelor în ceea ce priveşte pacienţii sau sănătatea publică. Aceste informaţii trebuie să se refere în special la reacţiile adverse apărute la om, atît ca urmare a utilizării medicamentului în condiţiile autorizaţiei de punere pe piaţă, cît şi ca urmare a utilizării în afara condiţiilor din autorizaţia de punere pe piaţă, precum şi la cele asociate cu expunerea profesională.

(2) Cu ajutorul sistemului de farmacovigilenţă menţionat la alin. (1) al prezentului articol, Agenţia efectuează o evaluare ştiinţifică a tuturor informaţiilor, ia în considerare opţiunile existente pentru minimizarea şi prevenirea riscurilor şi adoptă măsuri de reglementare cu privire la autorizaţia de punere pe piaţă, după caz. Aceasta efectuează un audit periodic al sistemului lor de farmacovigilenţă formulînd un raport, la fiecare doi ani.

(3) Agenţia este autoritatea competentă în domeniul de farmacovigilenţă.

(4) Armonizarea şi standartizarea internaţională a măsurilor tehnice din domeniul farmacovigilenţei este asigurată de Agenţie, avînd în vedere cerinţele EMA.

**Articolul 76.** Atribuţiile Agenţiei în sistemul de farmacovigilenţă

(1) Agenţia adoptă toate măsurile necesare pentru a încuraja pacienţii, medicii, farmaciştii şi alte cadre medicale să raporteze reacţiile adverse suspectate către Agenţie sau cătretitular autorizaţiei de punere pe piaţă; în acest context pot fi implicate organizaţiile consumatorilor, organizaţiile pacienţilor şi organizaţiile cadrelor medicale, după caz;

1) Agenţia facilitează raportarea de către pacienţi prin punerea la dispoziţie a unor formate de raportare alternative, pe lîngă formatele pe Internet;

2) Agenţia ia toate măsurile necesare pentru a obţine date precise şi verificabile pentru evaluarea ştiinţifică a rapoartelor privind cazurile de reacţii adverse suspectate;

3) Agenţia se asigură că publicul beneficiază la timp de informaţiile de interes referitoare la aspectele de farmacovigilenţă, în ceea ce priveşte utilizarea unui medicament, prin intermediul publicării pe portalurile web şi prin alte mijloace de informare publică, după caz;

4) Agenţia se asigură, prin metode de colectare a informaţiilor şi, după caz, prin monitorizarea rapoartelor privind reacţiile adverse suspectate, că s-au luat toate măsurile necesare pentru a identifica în mod clar toate produsele biologice, distribuite sau comercializate pe teritoriul acestora şi care fac obiectul unui raport privind reacţiile adverse suspectate, acordînd atenţia corespunzătoare denumirii comercială a medicamentului în conformitate cu articolul 1 alin (24) şi seria;

5) Agenţia adoptă măsurile necesare pentru a se asigura că unui deţinator al unei autorizaţii de punere pe piaţă care nu îndeplineşte obligaţiile prevăzute de prezentul titlu i se aplică sancţiuni efective, proporţionale şi disuasive.

(2) În sensul punctului 1 şi punctului 5 al prezentului articolului medicii, farmaciştii şi alte cadre medicale au obligaţia de a raporta reacţiile adverse şi a se informa cu privire la rapoartele de farmacovigilenţă.

(3) Agenţia poate încheia acorduri de colaborare în domeniul farmacovigilenţei cu autorităţile competente ale altor ţări.

**Articolul 77.** Implimentarea sistemului de farmacovigilenţă de către titularul autorizaţiei de punere pe piaţă.

(1).Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă utilizează un sistem de farmacovigilenţă aprobat de Agenţie în vederea îndeplinirii sarcinilor sale referitoare la farmacovigilenţă.

(2) Cu ajutorul sistemului de farmacovigilenţă menţionat la alin. (1) a prezentului articol, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă efectuează o evaluare ştiinţifică a tuturor informaţiilor, ia în considerare opţiunile existente pentru minimizarea şi prevenirea riscurilor şi adoptă măsurile necesare, după caz. Titular autorizaţiei de punere pe piaţă efectuează un audit periodic al sistemului său de farmacovigilenţă. Acesta consemnează constatările principale ale auditului în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă şi, pe baza constatărilor auditului, asigură elaborarea şi aplicarea unui plan corespunzător de acţiuni corective. După ce acţiunile corective au fost aplicate pe deplin, consemnarea poate fi eliminată.

(3) În cadrul sistemului de farmacovigilenţă, titularuilui autorizaţiei de punere pe piaţă îi revine obligaţia:

1) să aibă în permanenţă şi continuu la dispoziţia sa o persoană cu o calificare corespunzătoare, responsabilă de farmacovigilenţă;

2) să păstreze şi să pună la dispoziţie, la cerere, un dosar standard al sistemului de farmacovigilenţă;

3) să opereze un sistem de gestionare a riscurilor pentru fiecare medicament;

4) să monitorizeze rezultatele măsurilor de minimizare a riscurilor incluse în planul de gestionare a riscurilor sau a celor prevăzute ca şi condiţii referitoare la autorizaţia de punere pe piaţă în conformitate cu articolele 17, 18;

5) să actualizeze sistemul de gestionare a riscurilor şi să monitorizeze datele de farmacovigilenţă pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, modificarea riscurilor existente sau a raportului riscuri/beneficii al medicamentelor. Persoana calificată menţionată în alin. (1) punctul 1), al prezentului articol, îşi are reşedinţa şi îşi desfăşoară activitatea în Republica Moldova şi este responsabilă cu crearea şi gestionarea sistemului de farmacovigilenţă. Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă trimite Agenţiei numele şi detaliile de contact ale persoanei calificate.

**Articolul 78.** Sistem de gestionare a riscurilor

1. Fără a aduce atingere alin. (2), (3).si (4), al prezentului articol, titularii autorizaţiei de punere pe piaţă acordate înainte de intrarea în vigoare a prezentei legi, nu sunt obligaţi, prin derogare de la articolul 78 alin (3) punctul 3), să opereze un sistem de gestionare a riscurilor pentru fiecare medicament.

(2) Agenţia impune titularui unei autorizaţii de punere pe piaţă obligaţia să opereze un sistem de gestionare a riscurilor menţionat la articolul 78 alin. (3) pct. 3) dacă există preocupări privind riscurile care pot influenţa raportul riscuri/beneficii al unui medicament autorizat. În acest context, Agenţia solicită, de asemenea, titularului autorizaţiei de punere pe piaţă prezentarea unei descrieri detaliate a sistemului de gestionare a riscurilor pe care acesta intenţionează să-l introducă pentru medicamentul în cauză. Impunerea unei astfel de obligaţii se justifică în mod corespunzător, se notifică în scris şi trebuie să includă termenul pentru prezentarea descrierii detaliate a sistemului de gestionare a riscurilor.

(3) Agenţia oferă titularui autorizaţiei de punere pe piaţă posibilitatea de a prezenta în scris observaţii referitoare la impunerea obligaţiei în termenul stabilit de aceasta, la cerereatitularui autorizaţiei de punere pe piaţă formulată în termen de 30 de zile de la notificarea în scris a obligaţiei.

(4) Pe baza observaţiilor prezentate în scris de titularul autorizaţiei de punere pe piaţă, Agenţia va retrage sau va confirma obligaţia în cauză. În cazul în care autoritatea competentă naţională confirmă obligaţia, autorizaţia de punere pe piaţă se modifică în mod corespunzător pentru a include măsurile care trebuie luate în cadrul sistemului de gestionare a riscurilor sub forma unor condiţii pentru autorizarea introducerii pe piaţă, astfel cum este prevăzut la articolul 18 alin. (1).

**Articolul 79.** Fondurile pentru activităţile legate de farmacovigilenţă

(1) Gestionarea fondurilor destinate activităţilor legate de farmacovigilenţă, de funcţionarea reţelelor de comunicaţii şi de supravegherea pieţei se află permanent sub controlul Agenţiei, pentru a garanta independenţa în exercitarea activităţilor respective de farmacovigilenţă. Agenţia percepe taxe şi tarife de la titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă în vederea efectuării acestor activităţi de către autorităţile competente naţionale cu condiţia ca independenţa acestora să fie în mod strict garantată în exercitarea activităţilor respective de farmacovigilenţă.

**Capitolul II TRANSPARENŢĂ ŞI COMUNICĂRI**

**Articolul 80. Informaţii publice**

(1) Agenţia creează şi gestionează un portal web privin medicamentele asigurind legătura electronică cu alte portaluri web privind medicamentele cu gestionarii cărora are încheiate acorduri de colaborare şi prin care face public următoarele:

(a) rapoartele publice de evaluare, însoţite de un rezumat al acestora;

(b) rezumatele caracteristicilor produselor şi prospectele ce însoţesc ambalajele;

(c) rezumatele planurilor de gestionare a riscurilor pentru medicamentele autorizate în conformitate cu prezenta directivă;

(d) o listă de medicamente care sunt supuse

unei monitorizări suplimentare;

(e) informaţii privind modalităţile diferite pentru raportarea către Agenţie a reacţiilor adverse suspectate la medicamente de către cadrele medicale şi de către pacienţi, inclusiv privind formularele electronice standard structurate.

(2) De îndată ce titularul autorizaţiei de punere pe piaţă intenţionează să difuzeze o notificare publică referitoare la aspecte de farmacovigilenţă în ceea ce priveşte utilizarea unui medicament şi, în orice caz, în acelaşi timp cu sau înainte de difuzarea notificării publice, acesta este obligat să informeze Agenţia.

Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă garantează că informaţiile destinate publicului sunt prezentate în mod obiectiv şi nu sunt înşelătoare.

(3) Cu excepţia cazului în care, pentru protecţia sănătăţii publice, sunt necesare anunţuri publice urgente, Agenţia se informează reciproc cu autorităţile competente ale altor state cu care are încheiate acorduri de colaborare, cu cel puţin 24 de ore înainte de difuzarea unei notificări publice referitoare la aspecte de farmacovigilenţă.

(4) În cazul substanţelor active conţinute în medicamentele autorizate în mai multe ţări din Uniunea Europeană, Agenţia este responsabilă de coordonarea cu EMA pentru a conveni cu privire la notificările de siguranţă comune referitoare la siguranţa medicamentului în cauză şi cu privire la termenele de difuzare a acestora.

(5) Atunci cînd Agenţia face public informaţiile menţionate la alin. (3) şi alin. (4) al prezentului articol, se elimină orice informaţie cu caracter personal sau de confidenţialitate comercială, cu excepţia cazului în care divulgarea sa este necesară pentru protecţia sănătăţii publice.

**Capitolul III ÎNREGISTRAREA, RAPORTAREA ŞI EVALUAREA DATELOR DE FARMACOVIGILENŢĂ**

**Secţiunea 1. Înregistrarea şi raportarea reacţiilor adverse suspectate**

**Articolul 81**. Transmiterea rapoartelor privind reacţiile adverse suspectate de către titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă

(1)Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă înregistrează toate reacţiile adverse suspectate, în Republica Moldova sau în alte ţări, care le sunt aduse la cunoştinţă, indiferent dacă aceste reacţii sunt semnalate spontan de către pacienţi sau de către cadrele medicale sau sunt observate în timpul unui studiu post-autorizare.

Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă se asigură că aceste rapoarte sunt aduse la cunoştinţă Agenţiei. Prin derogare de la dispoziţiile alin. (1) al prezentului articol, reacţiile adverse suspectate, observate în timpul unui studiu clinic, sunt înregistrate şi raportate în conformitate cu reglementările privin studiile clinice.

(2) Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă vor lua în considerare a rapoartelor de reacţii adverse suspectate care le sunt adresate în format electronic sau în orice alt format adecvat de către pacienţi şi de către cadrele medicale.

(3)Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă transmit, în format electronic, către baza de date şi reţeaua informatică deţinută de către Agenţie, informaţii cu privire la toate reacţiile adverse suspectate grave care au loc în Republica Moldova şi în alte ţări în termen de 15 zile de la data la care titularul autorizaţiei de punere pe piaţă în cauză a luat cunoştinţă de eveniment. Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă transmit, în format electronic, către baza de date a Agenţiei, informaţii cu privire la toate reacţiile adverse suspectate care nu sunt grave şi care au loc în Republica Moldova în termen de 90 de zile de la data la care titularul autorizaţiei de punere pe piaţă în cauză a luat cunoştinţă de eveniment. În cazul medicamentelor care conţin substanţe active menţionate în lista substanţelor active monitorizate şi literatura medicală care fac obiectul monitorizării, de Agenţie,titular autorizaţiei de punere pe piaţă nu are obligaţia să raporteze către baza de date a Agenţiei reacţiile adverse suspectate care sunt înregistrate în literatura medicală inclusă în listă, dar acesta monitorizează orice altă publicaţie medicală şi raportează orice reacţie adversă suspectată.

(4) Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă instituie proceduri pentru a obţine date precise şi verificabile pentru evaluarea ştiinţifică a rapoartelor privind cazurile de reacţii adverse suspectate. De asemenea, aceştia colectează informaţiile primite în baza urmăririi acestor rapoarte şi transmit aceste actualizări către baza de date a Agenţiei.

**Articolul 82.** Monitorizarea de către Agenţie a rapoartelor privind reacţiile adverse suspectate

(1) Agenţia înregistrează toate reacţiile adverse suspectate care au loc pe teritoriul Republicii Moldova sau care îi sunt aduse la cunoştinţă de către cadrele medicale şi de către pacienţi.

Dacă este cazul, Agenţia implică pacienţii şi cadrele medicale în monitorizarea oricăror rapoarte pe care le primesc pentru a respecta articolul 76 alin. (1) punctul 3) şi punctul 5).

Agenţia se asigură că aceste reacţii adverse pot fi notificate prin intermediul portalului web privind medicamentele sau prin alte mijloace.

(2) În cazul rapoartelor transmise de un titular al unei autorizaţii de punere pe piaţă, Agenţia poate implica titularul autorizaţiei de punere pe piaţă în monitorizarea rapoartelor.

(3) În termen de 15 zile de la data primirii rapoartelor menţionate la alineatul (1), Agenţia transmite, în format electronic, către baza de date ale autorităţilor competente cu care are încheiate acorduri de colaborare, rapoartele referitoare la reacţii adverse suspectate grave. În termen de 90 zile de la data primirii rapoartelor menţionate la alin. (1) al prezentului articol, Agenţia transmite, în format electronic, către baza de date ale autorităţilor competente cu care are încheiate acorduri de colaborare, rapoartele referitoare la reacţii adverse suspectate care nu sunt grave. Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă au acces la aceste rapoarte prin intermediul bazei de date a Agenţiei.

(4) Agenţia asigură că rapoartele care le sunt aduse la cunoştinţă privind reacţiile adverse suspectate care survin în urma unei erori asociate cu utilizarea unui medicament sunt puse la dispoziţia publicului.

Rapoartele respective sunt identificate în mod corespunzător prin utilizarea formulare electronice standard structurate destinate semnalării, de către personalul medico-sanitar şi de către pacienţi, a cazurilor de reacţii adverse suspectate.

(5) Cu excepţia cazului în care se justifică din motive legate de farmacovigilenţă, Republica Moldova individuale nu impun titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă obligaţii suplimentare de raportare privind reacţiile adverse suspectate

**Secţiunea 2 Rapoarte periodice actualizate privind siguranţa**

**Articolul 83.** Rapoarte periodice actualizate privind siguranţa

(1) Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă prezintă Agenţiei rapoarte periodice actualizate privind siguranţa cuprinzînd:

1) rezumate ale datelor relevante pentru beneficiile şi riscurile medicamentului, inclusiv rezultatele tuturor studiilor ţinînd seama de impactul potenţial al acestora asupra autorizaţiei de punere pe piaţă;

2) o evaluare ştiinţifică a raportului riscuri /beneficii al medicamentului;

3) toate datele referitoare la volumul vînzărilor medicamentului, precum şi orice date deţinute de titularul autorizaţiei de punere pe piaţă în ceea ce priveşte volumul prescripţiilor, inclusiv o estimare a populaţiei expuse la medicament. Evaluarea menţionată la punctul 2), al prezentului articol este efectuată pe baza tuturor datelor disponibile, inclusiv a celor care rezultă din studii clinice efectuate pentru indicaţii şi populaţii neautorizate. Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa sunt prezentate în format electronic.

(2) Agenţia pune la dispoziţie rapoartele menţionate la alin (1) al prezentului articol, membrilor Comitetului consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, Comitetului pentru medicamente de uz uman a Comisii medicamentului, şi grupului de coordonare.

3. Prin derogare de la dispoziţiile alin. (1) al prezentului articol, titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă corespunzătoare medicamentelor menţionate la articolul 8 şi titularii înregistrărilor corespunzătoare medicamentelor menţionate la articolele 11 sau 13 transmit rapoarte periodice actualizate privind siguranţa pentru medicamentele respective în următoarele cazuri:

1) această obligaţie a fost stabilită ca o condiţie în autorizaţia de punere pe piaţă, în conformitate cu articolul 18; sau

2) la solicitarea unei Agenţiei, în cazul în care există preocupări legate de datele de farmacovigilenţă sau dacă nu s-au furnizat rapoarte periodice actualizate privind siguranţa referitoare la o substanţă activă după acordarea autorizaţiei de punere pe piaţă. Rapoartele de evaluare ale rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa solicitate sunt comunicate Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, care va examina dacă este nevoie de un raport de evaluare unic pentru toate autorizaţiile de punere pe piaţă pentru medicamente care conţin aceeaşi substanţă activă şi informează în consecinţă grupul de coordonare sau Comitetul pentru medicamente de uz uman pentru a aplica procedurile stabilite la articolul 83.

(4) Frecvenţa cu care rapoartele periodice actualizate privind siguranţa trebuie transmise este precizată în autorizaţia de punere pe piaţă. Datele de transmitere în conformitate cu frecvenţa precizată se calculează de la data autorizării.

(5) În ceea ce priveşte autorizaţiile de punere pe piaţă eliberate înainte de intrarea în viguare a prezentei legi şi care nu sunt însoţite de o condiţie specifică privind frecvenţa şi datele de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, titularii acestora transmit rapoartele respective în conformitate cu al doilea paragraf, al prezentului articol, pînă cînd o altă frecvenţă sau alte date de transmitere a rapoartelor sunt stabilite în autorizaţia de punere pe piaţă.

Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa se transmit Agenţiei imediat, la cererea acesteia, sau în conformitate cu următoarele dispoziţii:

1) în cazul în care medicamentul nu a fost încă introdus pe piaţă, cel puţin la fiecare şase luni după autorizare şi pînă la introducerea pe piaţă;

2) în cazul în care medicamentul a fost introdus pe piaţă, cel puţin la fiecare şase luni în timpul primilor doi ani începînd de la prima punere pe piaţă, o dată pe an pentru următorii doi ani şi, ulterior, la fiecare trei ani

(6) Alin. (5) al prezentului articol, se aplică şi în cazul medicamentelor care sunt autorizate doar într-un singur stat membru şi în cazul cărora nu se aplică alin. (7) al prezentului articol.

(7) În cazul în care medicamentele care fac obiectul unor autorizaţii de punere pe piaţă diferite conţin aceeaşi substanţă activă sau aceeaşi combinaţie de substanţe active, frecvenţa şi datele de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, care rezultă din aplicarea alin. (4) şi alin. (5) al prezentului articol, pot fi modificate şi armonizate pentru a permite realizarea unei singure evaluări pentru un raport periodic actualizat privind siguranţa, precum şi pentru a stabili o dată de referinţă începînd de la care sunt calculate datele de transmitere.

Frecvenţa armonizată pentru transmiterea rapoartelor şi data de referinţă pot fi stabilite, după consultarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, de către oricare dintre următoarele organisme:

1) Comitetul pentru medicamente de uz uman, în cazul în care cel puţin una dintre autorizaţiile de punere pe piaţă referitoare la medicamentele care conţin substanţa activă în cauză a fost acordată în conformitate cu articolul 24 al prezentei legi.

2) grupul de coordonare, în cazurile diferite de cele menţionate la alin. (7). punctul 1) al prezentului articol.

Frecvenţa armonizată de transmitere a rapoartelor, stabilită în conformitate cu alin. (7) al prezentului articol, este publicată de către Agenţie. Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă transmit o solicitare referitoare la modificarea aferentă a autorizaţiei de punere pe piaţă.

(8) În sensul alin. (7) al prezentului articol, data de referinţă aplicabilă medicamentelor care conţin aceeaşi substanţă activă sau aceeaşi combinaţie de substanţe active corespunde uneia dintre următoarele date:

1) data primei autorizări de punere pe piaţă în a unui medicament care conţine respectiva substanţă activă sau respectiva combinaţie de substanţe active;

(9) Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă au posibilitatea de a transmite Comitetului pentru medicamente de uz uman sau, după caz, grupului de coordonare cereri privind stabilirea datelor de referinţă sau modificarea frecvenţei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, pentru unul dintre următoarele motive:

1) din motive legate de sănătatea publică;

2) pentru a evita repetarea inutilă a evaluărilor;

3) pentru a obţine o armonizare internaţională.

Aceste cereri sunt transmise în scris şi sunt justificate în mod corespunzător. În urma consultării Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, Comitetul pentru medicamente de uz uman sau grupul de coordinare fie aprobă, fie respinge aceste cereri. Orice modificare a datelor sau a frecvenţei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa se face publică de către Agenţie. Titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă transmit o solicitare referitoare la modificarea aferentă a autorizaţiei de punere pe piaţă.

(10) Agenţia publică o listă de date de referinţă şi de frecvenţe de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, prin intermediul portalului web privind medicamentele.

Orice modificare a datelor şi a frecvenţei de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa menţionate în autorizaţia de punere pe piaţă, care rezultă din aplicarea alin. (7), alin. (8). şi alin. (9) al prezentului articol, intră în vigoare la şase luni de la data unei astfel de publicări.

(11) Agenţia evaluează rapoartele periodice actualizate privind siguranţa pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, modificări ale riscurilor existente sau în raportul riscuri/beneficii al medicamentelor.

(12) O evaluare a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa este efectuată în cazul medicamentelor autorizate în mai multe state membre şi, în ceea ce priveşte cazurile vizate la articolul 83 alin. (7). şi alin. (9), pentru toate medicamentele care conţin aceeaşi substanţă activă sau aceeaşi combinaţie de substanţe active şi pentru care au fost stabilite o dată de referinţă pentru Uniune şi o frecvenţă de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa.

(13) Agenţia pregăteşte un raport de evaluare în termen de 60 de zile de la data primirii raportului periodic actualizat privind siguranţa. Agenţia transmite raportul titularului autorizaţiei de punere pe piaţă.

În termen de 30 de zile de la data primirii raportului de evaluare, statele membre şi titularul autorizaţiei de punere pe piaţă pot prezenta observaţii Agenţiei.

(14) După primirea observaţiilor menţionate la alin. (13) al prezentului articol, Agenţia actualizează raportul de evaluare în termen de 15 zile, ţinînd seama de observaţiile transmise, iar apoi îl transmit Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă.

Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă adoptă raportul de evaluare, cu sau fără modificări suplimentare, în cadrul următoarei sale reuniuni şi emite o recomandare. Recomandarea menţionează poziţiile divergente, împreună cu motivele care stau la baza acestora. Agenţia include raportul de evaluare adoptat şi recomandarea în repertoriul pentru rapoartele periodice actualizate privind siguranţa şi le transmite pe ambele titularului autorizaţiei de punere pe piaţă.

(15) În urma evaluării rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, Agenţia examinează oportunitatea luării de măsuri în ceea ce priveşte termenii autorizaţiei de punere pe piaţă referitoare la medicamentul în cauză.

Agenţia poate decide să menţină, să modifice, să suspende sau, după caz, să revoce autorizaţia de punere pe piaţă.

(16) În cazul unei evaluări unice a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa ce recomandă orice acţiune referitoare la mai multe autorizaţii de punere pe piaţă, în conformitate cu articolul 83 alin. (12), dintre care niciuna nu a fost acordată în conformitate cu procedura la articolul 24. al prezentei legi, grupul de coordonare examinează raportul Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă în termen de 30 de zile de la data primirii acestuia şi adoptă o poziţie în sensul menţinerii, modificării, suspendării sau revocării autorizaţiilor de punere pe piaţă în cauză, incluzînd un calendar pentru aplicarea poziţiei convenite.

(17) Dacă în cadrul grupului de coordonare se convin de comun acord cu privire la acţiunile care ar trebui luate, preşedintele constată aceasta şi transmite acordul titularului autorizaţiei de punere pe piaţă. Agenţia adoptă măsurile necesare pentru a menţine, modifica, suspenda sau revoca autorizaţiile de punere pe piaţă vizate în conformitate cu termenul prevăzut în acord pentru punerea în aplicare. În cazul unei modificări, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite Agenţiei o cerere de modificare corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului şi ale prospectului ce însoţeşte ambalajul, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare.

Dacă nu se ajunge la un acord prin consens, poziţia majorităţii statelor membre reprezentate în cadrul grupului de coordonare este comunicată Comisiei.

În cazul în care acordul la care s-a ajuns în cadrul grupului de coordonare sau poziţia majorităţii statelor membre nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, grupul de coordonare ataşează la acord sau la poziţia majorităţii o explicaţie detaliată privind motivele ştiinţifice care stau la baza diferenţelor, împreună cu recomandarea.

(18) În cazul unei evaluări unice a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa ce recomandă orice acţiune referitoare la mai multe autorizaţii de punere pe piaţă, în conformitate cu articolul 83 alin. (12), Comitetul pentru medicamente de uz uman examinează raportul Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă în termen de 30 de zile de la data primirii acestuia şi adoptă un aviz în sensul menţinerii, modificării, suspendării sau revocării autorizaţiilor de punere pe piaţă în cauză, incluzînd un termen pentru aplicarea avizului. Dacă acest aviz al Comitetului pentru medicamente de uz uman nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, Comitetul pentru medicamente de uz uman ataşează la avizul său o explicaţie detaliată privind motivele ştiinţifice care stau la baza diferenţelor, împreună cu recomandarea.

(19) Pe baza avizului Comitetului pentru medicamente de uz uman menţionat alin. (18) al prezentului articol, Comisia:

(a) adoptă o decizie adresată statelor membre în ceea ce priveşte măsurile care trebuie luate în legătură cu autorizaţiile de punere pe piaţă acordate de statele membre şi vizate de procedura prevăzută în prezenta secţiune; şi

(b) în cazul în care avizul indică faptul că este necesară o măsură de reglementare privind autorizaţia de punere pe piaţă, adoptă o decizie de modificare, de suspendare sau de revocare a autorizaţiilor de punere pe piaţă acordate în conformitate art tra la la şi vizate de procedura prevăzută în prezenta secţiune. În baza celor expuse mai sus Comisia adoptă decizie.

**Secţiunea 3 Detectarea semnalelor**

**Articolul 84.** Măsurile întreprinse de Agenţie în ce priveşte medicamentele aurorizate

(1) În ceea ce priveşte medicamentele autorizate în conformitate cu prezenta lege, Agenţia ia următoarele măsuri:

(a) monitorizează rezultatele măsurilor de minimizare a riscurilor prevăzute în cadrul planurilor de gestionare a riscurilor, precum şi

ale condiţiilor menţionate la articolul 18;

(b) evaluează actualizările sistemului de gestionare a riscurilor;

(c) monitorizează informaţiile existente în baza de date VigiBase/Eudravigilance pentru a determina dacă au apărut riscuri noi, dacă riscurile existente s-au schimbat şi dacă acestea au un impact asupra raportului riscuri/beneficii.

(2) Comisia pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă efectuează o primă analiză şi stabileşte priorităţile în ceea ce priveşte semnalele referitoare la riscuri noi sau la modificarea riscurilor existente, ori la schimbarea raportului riscuri/beneficii. În cazul în care consideră că sunt necesare acţiuni de monitorizare, evaluarea semnalelor respective, precum şi acordul cu privire la orice acţiune ulterioară referitoare la autorizaţia de punere pe piaţă sunt efectuate în conformitate cu un calendar stabilit în funcţie de amploarea şi gravitatea problemei.

(3) Agenţia, precum şi titularul autorizaţiei de punere pe piaţă se informează reciproc în cazul unor riscuri noi sau al modificării riscurilor existente, ori al schimbării raportului riscuri/beneficii. Agenţia asigură că titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă informează Agenţia în cazul constatării unor riscuri noi sau a modificării riscurilor existente, ori al raportului riscuri/beneficii.

**Secţiunea 4 Procedura urgentă de detectarea a semnalelor**

**Articolul 85.** Masurile întreprinse de Agenţie pentru procedura urgenta

(1) Agenţia iniţiază procedura prevăzută în cadrul prezentei secţiuni pe baza preocupărilor apărute în urma evaluării datelor generate de activităţile din domeniul farmacovigilenţei, atunci cînd:

1) intenţionează să suspende sau să revoce o autorizaţie de punere pe piaţă;

2) intenţionează să interzică furnizarea unui medicament;

3) intenţionează să refuze reînnoirea unei autorizaţii de punere pe piaţă;

4) este informat(ă) de către titularul autorizaţiei de punere pe piaţă despre faptul că, avînd în vedere preocupările privind siguranţa, acesta a întrerupt introducerea pe piaţă a unui medicament sau a luat măsuri în vederea retragerii unei autorizaţii de punere pe piaţă ori intenţionează să ia astfel de măsuri sau nu a solicitat reînnoirea unei autorizaţii de punere pe piaţă.

5) Pe baza preocupărilor apărute în urma evaluării datelor generate de activităţile din domeniul farmacovigilenţei la EMA, atunci cînd consideră că este necesar să se semnaleze o nouă contraindicaţie, să se reducă doza recomandată sau să se restrîngă indicaţiile unui medicament. Informaţiile prezintă măsurile avute în vedere şi justificarea acestora.

6) Atunci cînd se iniţiază procedura prevăzută în cadrul prezentei secţiuni, Agenţia verifică dacă aspectele de siguranţă privesc şi alte medicamente decît cel menţionat în informaţii sau dacă acestea sunt comune tuturor medicamentelor care aparţin aceleiaşi serii sau clase terapeutice.

**Secţiunea 5 Publicarea evaluarilor**

**Articolul 86.** Publicarea concluziilor finale

Agenţia publică concluziile finale ale evaluării, recomandările, avizele şi deciziile menţionate la articolul 83 şi 85 prin intermediul portalului web.

**Capitolul IV SUPRAVEGHEREA STUDIILOR DE SIGURANŢĂ POST-AUTORIZARE**

**Articolul 87.** Studiile de siguranţă post-autorizare

(1) Prezenta secţiune reglementează studiile de siguranţă post-autorizare nonintervenţionale care sunt lansate, gestionate sau finanţate de către titularul autorizaţiei de punere pe piaţă, în mod voluntar sau ca urmare a unei obligaţii impuse în conformitate cu articolul 18 şi care presupun colectarea de informaţii privind siguranţa de la pacienţi sau de la cadrele medicale.

(2) Prezenta secţiune nu aduce atingere cerinţelor naţionale şi celor la nivelul Uniunii Europene referitoare la asigurarea bunăstării şi drepturilor participanţilor la studiile de siguranţă post-autorizare nonintervenţionale.

(3) Studiile nu sunt efectuate în cazul în care realizarea lor promovează utilizarea unui medicament.

(4) Agenţia solicită titularului autorizaţiei de punere pe piaţă să transmită protocolul şi rapoartele privind progresele autorităţilor competente din alte ţări în care este efectuat studiul.

(5) Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă trimite raportul final Agenţiei, în termen de 12 luni de la finalizarea etapei de culegere a datelor.

(6) În timpul realizării studiului, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă supraveghează datele produse şi analizează implicaţiile acestora asupra raportului riscuri/beneficii al medicamentului vizat.

Orice informaţie nouă care ar putea influenţa evaluarea raportului riscuri /beneficii al medicamentului este trebuie comunicată Agenţiei. Obligaţia prevăzută la al doilea aliniat al prezentului articol, nu aduce atingere informaţiilor privind rezultatele studiilor pe care titularul autorizaţiei de punere pe piaţă le pune la dispoziţie prin intermediul rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa astfel cum se prevede la articolul 83.

**Articolul 88.** Proiect de protocol

(1) Înainte de realizarea unui studiu, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite un proiect de protocol Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă. Pentru asemenea studii, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite un proiect de protocol Agenţiei.

(2) În termen de 60 de zile de la prezentarea proiectului de protocol, Agenţia, după caz, emite:

1) o scrisoare prin care se aprobă proiectul de protocol;

2) o scrisoare de obiecţie, motivată detaliat, dacă acesta sau aceasta:

a) consideră că realizarea studiului promovează utilizarea unui medicament;

b) consideră că modul în care este conceput studiul nu respectă obiectivele acestuia; sau

3) o scrisoare prin care se înştiinţează titularul autorizaţiei de punere pe piaţă asupra faptului că studiul constituie un studiu clinic intră sub incidenţa reglementărilor privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman

(3) Studiul poate fi iniţiat numai cu aprobarea scrisă a Agenţiei şi/sau a Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, după caz. În cazul în care a fost emisă o scrisoare de aprobare în sensul alin. (2) punctul 1) al prezentului articol, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite protocolul studiul Agenţiei, iar apoi poate începe studiul în conformitate cu protocolul aprobat.

(4) După începerea studiului, orice modificări semnificative ale protocolului se transmit, înainte de a fi puse în aplicare, Agenţiei/Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, după caz. Agenţia/ sau Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, după caz, evaluează modificările şi informează titularul autorizaţiei de punere pe piaţă dacă le aprobă sau le respinge. Dacă este cazul, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă informează alte ţări în care este efectuat studiul.

(5).După încheierea studiului, un raport final este transmis Agenţiei sau Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă în termen de 12 luni de la finalizarea etapei de culegere a datelor, cu excepţia cazului în care Agenţia sau Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, după caz, a acordat o derogare scrisă.

(6) Titularul autorizaţiei de punere pe piaţă examinează dacă rezultatele studiului au un impact asupra autorizaţiei de punere pe piaţă şi, dacă este necesar, transmite Agenţiei o cerere de modificare a autorizaţiei de punere pe piaţă.

(7) Alături de raportul final privind studiul, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite Agenţiei sau Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă un rezumat al rezultatelor studiului, în format electronic.

(8) În funcţie de rezultatele studiului şi după consultarea titularului autorizaţiei de punere pe piaţă, Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă poate formula recomandări privind autorizaţia de punere pe piaţă, indicînd motivele pe care acestea se bazează. Recomandările menţionează poziţiile divergente, împreună cu motivele care stau la baza acestora.

(9) Atunci cînd sunt formulate recomandări privind modificarea, suspendarea sau revocarea autorizaţiei de punere pe piaţă pentru un medicament autorizat în temeiul prezentei legi, cadrul grupului de coordonare adoptă o poziţie în privinţa acestora, ţinînd cont de recomandarea menţionată la alin. (8) al prezentului articol, şi incluzînd un calendar pentru punerea în aplicare a poziţiei convenite. Agenţia adoptă măsurile necesare pentru a menţine, modifica, suspenda sau revoca autorizaţia de punere pe piaţă vizată în conformitate cu termenul de punere în aplicare prevăzut în acord. În cazul în care se convine asupra unei modificări, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite Agenţiei o cerere de modificare corespunzătoare, inclusiv versiuni actualizate ale rezumatului caracteristicilor produsului şi ale prospectului ce însoţeşte ambalajul, în termenul prevăzut pentru punerea în aplicare. Acordul este făcut public pe portalul web al Agenţiei. În cazul în care acordul la care au ajuns Agenţia în cadrul grupului de coordonare nu corespunde cu recomandarea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, grupul de coordonare ataşează la acord sau la poziţia majorităţii o explicaţie detaliată privind motivele ştiinţifice care stau la baza diferenţelor, împreună cu recomandarea.

**Capitolul IV Punerea în aplicare, delegare şi ghiduri**

**Articolul 89.** Buna practica de farmacovigilenţă

Pentru a facilita desfăşurarea activităţilor de farmacovigilenţă, Agenţia, elaborează:

1) orientărighidul privind bune practici de farmacovigilenţă atît pentru autorităţile competente, cît şi pentru titularii autorizaţiilor de punere pe piaţă;

2) orientări ştiinţifice referitoare la studiile de eficacitate post-autorizare

Articolul 90. Raportul cu privire la desfăşurarea activităţilor de farmacovigilenţă

Agenţia publică un raport cu privire la desfăşurarea activităţilor de farmacovigilenţă la fiecare trei ani

**T i t l u X DISPOZIŢII SPECIALE PRIVIND MEDICAMENTELE PE BAZĂ DE SÎNGE UMAN ŞI PLASMĂ UMANĂ**

**Articolul 91.** Recoltarea şi testarea sîngelui uman şi a plasmei umane

În ceea ce priveşte recoltarea şi testarea sîngelui uman şi a plasmei umane, se aplică prevederile legale privind stabilirea standardelor de calitate şi securitate pentru recoltarea, controlul, prelucrarea, stocarea şi distribuirea sîngelui uman şi a componentelor sanguine.

**Articolul 92.** Autosuficienţa şi donaţiile cu sînge uman şi plazmă umană

MS aprobă şi implimentează măsurile necesare pentru a promova autosuficienţa sîngelui uman sau a plasmei umane în Republica Moldova.

În acest sens, MS încurajează donaţiile voluntare neplătite de sînge şi plasmă şi iau măsurile necesare pentru a dezvolta producţia şi utilizarea produselor pe bază de sînge uman sau plasmă umană provenind din donaţii voluntare neplătite.

**Capitolul VIII**

**BAZA DE DATE**

**Articolul.93** Registrul de stat al medicamentelor.

Pentru evidenţa autorizaţiilor de fabricaţie, importatorilor, producătorilor şi distribuitorilor de substanţe active, autorizaţiilor de a desfăşura activitatea de distribuitor de medicamente,reacţiilor adverse suspectate grave raportate, inspecţiilor efectuate de bună practică de fabricaţie şi de bune practici de distribuţie la agenţii economici din Republica Moldova, a medicamentelor autorizate, precum şi pentru alte date necesare exercitării atribuţiilor rezultate din prevederile prezentei legi se instituie Registrul de stat al medicamentelor conform prevederilor legale. Responsabil de crearea şi administrarea Registrului de stat al medicamentelor este Agenеtia

**T i t l u XI SUPRAVEGHERE ŞI SANCŢIUNI**

**Articolul 94.** Supreveghere şi sancţiuni în cadrul activităţilor de inspecţie.

(1) Agenţiei asigură că cerinţele legale privind medicamentele sunt respectate, prin efectuarea inspecţiilor, neanunţate, dacă este necesar, şi, după caz, solicitînd unui laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau unui laborator desemnat în acest scop să efectueze analize pe eşantioane. Această cooperare constă în schimburi de informaţii cu agenţia cu privire la inspecţiile planificate şi la cele care au avut loc.

Agenţia coordonează inspecţiile din ţări terţe. Inspecţiile includ, printre altele, inspecţiile menţionate la punctele 1)-5) al prezentuluiarticol.

1) Producătorii din Republica Moldova sau din ţări terţe şi distribuitorii angro de medicamente fac obiectul unor inspecţii repetate.

2) Agenţia dispune de un sistem de supraveghere care include inspecţii cu o frecvenţă adecvată, în funcţie de risc, la spaţiile care aparţin producătorilor, importatorilor sau ale distribuitorilor de substanţe active care se află pe teritoriul său, precum şi monitorizarea eficientă a acestora. În cazurile cînd există suspiciuni ale nerespectarea cerinţelor legale prevăzute în prezenta lege, inclusiv a regulilor de bună practică de fabricaţie şi de bună practică de distribuţie menţionate la articolul 31, pct. 6) şi la articolul 32, Agenţia poate face inspecţii la spaţiile aparţinînd:

a) producătorilor şi distribuitorilor de substanţe active aflate în ţări terţe;

b) producătorilor şi importatorilor de excipienţi.

3). Inspecţiile menţionate la alineatele (1) şi (2) pot fi efectuate şi în Republica Moldova, şi în ţări terţe la cererea unei alte autorităţi ale statului.

4). Inspectării pot fi supuse şi spaţiile deţinatorilor de autorizaţii de punere pe piaţă şi intermediarilor de medicamente.

5). Agenţia poate efectua inspecţii la un producător de materii prime la cererea expresă a producătorului însuşi.

6). Aceste inspecţii se efectuează de către inspectorii Agenţiei care sunt împuterniciţi:

a) să inspecteze sediile comerciale sau de fabricaţie producătorilor de medicamente, de substanţe active sau de excipienţi, precum şi laboratoarele folosite de titularul autorizaţiei de fabricaţie pentru a efectua controale în temeiul articolului 18;

b) să preleve eşantioane, inclusiv în vederea efectuării de analize independente de către un laborator oficial pentru controlul medicamentelor sau un laborator desemnat în acest scop de Agenţie;

c) să examineze toate documentele avînd legătură cu obiectul inspecţiei;

d) să inspecteze sediile, arhivele, documentele şi dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă ale deţinatorilor de autorizaţii de punere pe piaţă sau ale oricărei întreprinderi angajate de titularul unei autorizaţii de punere pe piaţă pentru desfăşurarea activităţilor descrise în capitolul IX.

7). Inspecţiile se efectuează în conformitate cu orientările menţionate la pct. 9. al prezentului articol.

(2) Centrul Naţional de Sănătate Publică în colaborare Agenţia ia toate măsurile corespunzătoare pentru a se asigura că procesele de fabricaţie utilizate în producţia medicamentelor imunologice sunt validate în mod adecvat şi asigură conformitatea continuă a loturilor.

(3) După fiecare dintre inspecţiile menţionate la alin. (1), al prezentului articol, Agenţia stabileşte dacă unitatea inspectată respectă principiile şi orientările de bună practică de fabricaţie şi de bune practici de distribuţie menţionate la articolul 32 şi articolul 60, după caz, sau dacă titularul autorizaţiei de punere pe piaţă respectă cerinţele prevăzute în titlul IX.

Agenţa comunică entităţii inspectate conţinutul acestor rapoarte. Înainte de a adopta raportul, Agenţia îi acordă entităţii inspectate în cauză posibilitatea de a prezenta observaţii.

(4) Fără a aduce atingere eventualelor acorduri încheiate între Republica Moldova şi ţări terţe, Agenţia poate cere unui producător stabilit într-o ţară terţă să se supună unei inspecţii prevăzute la prezentul articol.

(5) În termen de 90 de zile de la inspecţia menţionată la alin. (1), al prezentului articol, entităţii inspectate din Republica Moldova i se emite, dacă este cazul, un certificat de bună practică de fabricaţie sau de bune practici de distribuţie, în cazul în care rezultatul inspecţiei indică faptul că entitatea respectivă respectă Regulile de bună practică de fabricaţie sau de bune practici de distribuţie, astfel cum prevede legislaţia Republicii Moldova.

Fabricanţilor din ţările terţe li se emite, raportul aprobat de inspecţie în care se va indica faptul că entitatea respectivă respectă principiile şi orientările de bună practică de fabricaţie sau de bune practici de distribuţie, astfel cum prevede legislaţia Republicii Moldova.

(6) Agenţia introduce rezultatele cu privire la inspecţiile efectuate de bună practică de fabricaţie şi de bune practici de distribuţie la agenţii economici din Republica Moldova, într-o bază de date a Agenţiei. Baza de date este accesibilă publicului.

(7) In cazul în care rezultatul inspecţiei prevăzute la alin. (1), punctul 6) literele (a), (b) şi (c) sau rezultatul unei inspecţii efectuate la un distribuitor de medicamente sau de substanţe active sau la un producător de excipienţi arată că unitatea inspectată nu respectă cerinţele legale şi/sau Regulile de bune practici de fabricaţie sau de bune practici de distribuţie prevăzute de legislaţia Republicii Moldova, informaţiile sunt înregistrate în baza de date a Agenţiei menţionată la alin. (6). al prezentului articol.

(8). În cazul în care rezultatul inspecţiei prevăzute la alin. (1). punctul 6) litera (d) al prezentului articol, arată că titularul autorizaţiei de punere pe piaţă nu respectă sistemul de farmacovigilenţă, astfel cum este descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă şi dispoziţiile titlului IX, Agenţia semnalează aceste deficienţe titularului autorizaţiei de punere pe piaţă şi îi acordă posibilitatea de a prezenta observaţii.

În cazul deficienţelor majore şi critice, Agenţia ia măsurile necesare pentru a garanta că titularul autorizaţiei de punere pe piaţă face obiectul unor sancţiuni efective, proporţionale şi disuasive.

(9).Agenţia aprobă reglementări detaliate care enunţă principiile aplicabile inspecţiilor menţionate la prezentul articol.

Agenţia stabileşte forma şi conţinutul autorizaţiei menţionate la articolul 27 alin. (1) şi la articolul 54 alin. (1), ale rapoartelor menţionate la alin. (3) al prezentului articol, ale certificatelor de bună practică de fabricaţie şi ale certificatelor de bune practici de distribuţie menţionate la alin. (5) al prezentului articol.

(10) La cererea unei autorităţi dintr-o ţară terţă, Agenţia evaluează dacă cadrul de reglementare al ţării respective aplicabil substanţelor active exportate către Republica Moldova şi controlul şi activităţile de punere în aplicare respective asigură un grad de protecţie a sănătăţii publice echivalent cu cel din Republica Moldova. Dacă evaluarea confirmă o astfel de echivalenţă, Agenţia adoptă o decizie pentru a include ţara terţă pe o listă. Evaluarea ia forma unei examinări a documentaţiei relevante şi, cu excepţia cazului în care există acorduri după cum se menţionează la articolul 38 alin. (2), din prezenta directivă care vizează acest domeniu de activitate, evaluarea respectivă include o examinare la faţa locului a sistemului de reglementare al ţării terţe în cauză şi, dacă acest lucru este necesar, o inspectare supravegheată a unuia sau mai multora dintre punctele de producţie de substanţe active din ţara terţă. În evaluarea respectivă se ţine seama în special de:

1) normele ţării respective pentru bunele practici de fabricaţie;

2) regularitatea inspecţiilor de verificare a respectării bunelor practici de fabricaţie;

3) eficienţa aplicării bunelor practici de fabricaţie;

4) regularitatea şi rapiditatea informaţiilor puse la dispoziţie de ţara terţă privind producătorii neconformi de substanţe active.

(11) Agenţia aprobă actele necesare de punere în aplicare pentru cerinţele prevăzute la alin. (1) punctul 1) - 4). al prezentului articol.

(12) Agenţia verifică periodic îndeplinirea condiţiilor prevăzute la alin. (1) al prezentului articol. Prima verificare are loc cel tîrziu la trei ani după înscrierea ţării respective în lista menţionată la alin. (1) al prezentului articol.

(13) Pentru realizarea evaluării şi a verificării prevăzute la alin. (1), respectiv alin. (3) al prezentului articol, Agenţia cooperează cu agenţia şi cu autorităţile competente din ţările terţe.

(14) Agenţia asigură că, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă a unui medicament şi, după caz, titularul autorizaţiei de fabricaţie furnizează dovada controalelor efectuate asupra medicamentului şi/sau ingredientelor, precum şi dovada controalelor efectuate în stadii intermediare ale procesului de fabricaţie, în conformitate cu metodele prevăzute la alin. (6) alin. (3). pct 8).

(15) În scopul punerii în aplicare a alin. (14) al prezentului articol, Agenţia va cere producătorilor de medicamente imunologice să prezinte copii ale tuturor rapoartelor de control semnate de persoana calificată în conformitate cu articolul 36.

(16) În cazul în care consideră că este necesar în interesul sănătăţii publice, Agenţia poate cere titularului autorizaţiei de punere pe piaţă:

- de vaccinuri vii;

- de medicamente imunologice utilizate în imunizarea primară a copiilor mici sau a altor grupe de risc;

- de medicamente imunologice utilizate în programele de imunizare care ţin de sănătatea publică;

- de medicamente imunologice noi sau medicamente imunologice fabricate utilizînd tipuri noi sau modificate de tehnologie sau tehnologii noi pentru un anumit producător, în timpul unei perioade de tranziţie specificate în mod normal în autorizaţia de punere pe piaţă, înainte de introducerea lor pe piaţă, să prezinte mostre din fiecare lot de fabricaţie de produs în vrac şi/sau din fiecare medicament pentru a fi examinate de un laborator oficial pentru controlul produselor medicamentoase sau de un laborator desemnat în acest scop de Agenţie, cu excepţia cazului în care, pentru un lot fabricat în CE, autoritatea competentă din CE a examinat anterior lotul în cauză şi a declarat că este în conformitate cu specificaţiile aprobate. Agenţia se asigură că orice astfel de examinare se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea mostrelor.

(17) În interesul sănătăţii publice, titularul autorizaţiei de punere pe piaţă pentru medicamentele pe bază de sînge uman sau plasmă umană va prezenta mostre in fiecare lot de fabricaţie de produs în vrac şi/sau medicament pentru a fi testate de un laborator oficial pentru controlul produselor medicamentoase sau de un laborator desemnat în acest scop de Agenţie înainte de a fi puse în liberă circulaţie, cu excepţia cazului în care autorităţile competente din CE au examinat anterior lotul în cauză şi au declarat că este în conformitate cu specificaţiile aprobate. Agenţia se asigură că orice astfel de examinare se finalizează în termen de 60 de zile de la primirea mostrelor.

(18). Agenţia iau toate măsurile necesare pentru a se asigura că procesele de fabricaţie şi purificare utilizate la prepararea medicamentelor pe bază de sînge uman sau plasmă umană sunt validate corespunzător, permit asigurarea continuă a conformităţii loturilor şi garantează, în măsura în care stadiul tehnologic o permite, absenţa unei contaminări virale specifice. In acest scop, producătorii notifică autorităţile competente cu privire la metoda utilizată pentru a reduce sau a elimina virusurile patogene susceptibile să fie transmise de medicamentele pe bază de sînge uman sau plasmă umană. Agenţia efectuează controlul calităţii mostrelor din lotul de fabricaţie de medicament în vrac şi/sau medicament sau remite mostrele unui laborator desemnat în acest scop, fie în timpul examinării cererii, în conformitate cu articolul 17, fie după acordarea unei autorizaţii de punere pe piaţă.

O autorizaţie de punere pe piaţă poate fi suspendată, revocată sau modificată, de asemenea, în cazul în care informaţiile prezentate în sprijinul solicitării, după cum se prevede la articolele 6, 8, sau 9 sunt incorecte sau nu au fost modificate în conformitate cu articolul 17, în cazul în care condiţiile prevăzute la articolul 16, sau 17 nu au fost îndeplinite sau în cazul în care controalele prevăzute la articolul 94 alin. (14) nu au fost efectuate. Alin. (2). al prezentul articol se aplică, de asemenea, în cazurile în care fabricarea medicamentelor nu se face în conformitate cu informaţiile furnizate în temeiul articolului 6 alin. (3) pct. 4) sau în cazul în care controalele nu respectă metodele de control descrise în temeiul articolului 6 alin. (3) pct. 8).

**Articolul 95.** Supraveghevere şi sancţiuni către livrarea medicamentului

(1) Fără să aducă atingere măsurilor prevăzute la articolul 94, Agenţia ia toate măsurile necesare pentru ca livrarea medicamentului să fie interzisă şi pentru ca acesta să fie retras de pe piaţă, în cazul în care se consideră că:

1) medicamentul este nociv; sau

2) efectul terapeutic al medicamentului lipseşte; sau

3) raportul riscuri/beneficii nu este favorabil; sau

4) medicamentul nu are compoziţia calitativă şi cantitativă declarată; sau

5) controalele cu privire la medicament şi/sau la ingrediente şi controalele din faza intermediară a procesului de fabricaţie nu au fost efectuate sau în cazul în care altă cerinţă sau obligaţie legată de acordarea autorizaţiei de fabricaţie nu a fost respectată.

(2) Agenţia poate aplica interdicţia de a elibera medicamentul sau retragerea sa de pe piaţă doar în cazul acelor loturi de fabricaţie care fac obiectul disputei.

(3) În cazul unui medicament a cărui comercializare a fost interzisă sau care a fost retras de pe piaţă în conformitate cu alin. (1) şi (2) al prezentului articol, Agenţia poate permite, în situaţii excepţionale în timpul unei perioade de tranziţie, eliberarea medicamentului unor pacienţi care sunt deja sub tratament cu medicamentul respectiv.

(4) Agenţia suspendă, revocă sau modifică o autorizaţie de punere pe piaţă în cazul în care se consideră că medicamentul este nociv sau că nu are efect terapeutic sau că raportul riscuri/beneficii nu este favorabil sau că medicamentul nu are compoziţia calitativă şi cantitativă declarată. Se consideră că efectul terapeutic lipseşte atunci cînd se concluzionează că medicamentul nu permite obţinerea de rezultate terapeutice.

**Articolul 96.** Supreveghere şi sancţiuni în cadrul activităţilor de autorizare de punere pe piaţă.

(1) Agenţia utilizează un sistem care are ca scop să împiedice medicamentele care sunt suspectate că prezintă un pericol pentru sănătate să ajungă la pacient.

(2) Sistemul menţionat la alin. (1) al prezentului articol cuprinde recepţionarea şi gestionarea notificărilor privind medicamentele suspectate a fi falsificate, precum şi a deficienţelor suspectate de calitate ale medicamentelor. Sistemul cuprinde, de asemenea, rechemările de medicamente efectuate detitularii de autorizaţii de punere pe piaţă sau retragerile de medicamente de pe piaţă dispuse de autorităţile naţionale competente de la toţi actorii relevanţi din lanţul de aprovizionare atît în timpul programului normal de lucru, cît şi în afara lui. Sistemul permite, de asemenea, dacă este necesar cu asistenţa profesioniştilor din domeniul asistenţei medicale, rechemări de medicamente de la pacienţii care au primit astfel de produse.

(3) Dacă se suspectează că medicamentul în cauză prezintă un risc grav pentru sănătatea publică, Agenţia transmite fără întîrziere o notificare de alertă rapidă tuturor actorilor din lanţul de aprovizionare din Republica Moldova. In cazul în care se suspectează că medicamentele respective au ajuns la pacienţi, se fac de urgenţă anunţuri publice, în termen de 24 de ore, pentru recuperarea medicamentelor respective de la pacienţi. Anunţurile respective conţin suficiente informaţii privind deficienţa de calitate sau falsificarea suspectate şi riscurile implicate.

(5) Agenţia suspendă sau revocă autorizaţia de punere pe piaţă pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele în cazul în care oricare dintre cerinţele prevăzute la articolul 28 nu mai este îndeplinită.

(6) În plus faţă de măsurile prevăzute la articolul 90., Agenţia poate suspenda fabricaţia sau importul de medicamente provenind din ţări terţe ori să suspende sau să revoce autorizaţia de fabricaţie pentru o categorie de preparate sau pentru toate preparatele, în cazul în care nu sunt respectate articolele 29, 32, 38 şi 89.

(7) Agenţia stabileşte normele privind sancţiunile aplicabile în cazul încălcării dispoziţiilor naţionale adoptate ca urmare a prezentei Legi şi ia toate măsurile necesare pentru a garanta faptul că sancţiunile respective sunt aplicate. Sancţiunile respective trebuie să fie eficace, proporţionale şi disuasive. Sancţiunile respective nu sunt mai mici decît cele aplicabile încălcărilor unor dispoziţii naţionale de natură şi importanţă similară.

(8) Normele menţionate la alin. (1) vizează, între altele:

1) fabricarea, distribuirea, intermedierea, importul şi exportul de medicamente falsificate;

2) nerespectarea dispoziţiilor din prezenta Lege referitoare la fabricarea, distribuirea, importul şi exportul de substanţe active;

3) nerespectarea dispoziţiilor din prezenta Lege referitoare la utilizarea excipienţilor.

Dacă este cazul, sancţiunile ţin seama de riscul pe care falsificarea medicamentelor îl reprezintă pentru sănătatea publică.

(9) Agenţia organizează întîlniri cu organizaţiile de pacienţi şi de consumatori şi, după caz, cu agenţii responsabili cu aplicarea legii din Republica Moldova pentru a comunica informaţii publice privind acţiunile de prevenire şi aplicare a legii întreprinse pentru combaterea falsificării medicamentelor.

(10) Agenţia, în aplicarea prezentei Legi, aprobă măsurile necesare pentru a asigura cooperarea dintre autorităţile competente pentru medicamente şi autorităţile vamale.

(11) Dispoziţiile prezentului capitol se aplică medicamentelor homeopatice.

**Titlul XII. COMISIA MEDICAMENTULUI**

**Articolul 97.** Comisia Medicamentului

(1) Comisia Medicamentului adoptă orice modificări care se dovedesc necesare în vederea adaptării anexei I, pentru a lua în considerare evoluţiile ştiinţifice şi tehnice.

(2) Comisia Medicamentului este alcătuită din:

1) Comitetul pentru medicamente de uz uman, care este responsabil de pregătirea avizului Agenţiei privind toate aspectele referitoare la evaluarea medicamentelor de uz uman;

a) Comitetul pentru medicamente de uz

uman răspunde de întocmirea avizului Agenţiei privind orice aspect legat de admisibilitatea dosarelor înaintate în conformitate cu procedura centralizată, acordarea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizaţiilor de introducere pe piaţă a unui medicament de uz uman în conformitate cu dispoziţiile prezentului titlu, cât şi de farmacovigilenţă. Pentru a îndeplini sarcinile sale în materie de farmacovigilenţă, inclusiv autorizarea sistemelor de gestionare a riscului şi monitorizarea eficienţei acestora, prevăzute de prezentul regulament, Comitetul pentru medicamente de uz uman se bazează pe evaluările ştiinţifice şi pe recomandările Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă.

2) Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă, care răspunde de prezentarea de recomandări adresate Comitetului pentru medicamente de uz uman şi grupului de coordonare privind orice chestiune referitoare la farmacovigilenţa medicamentelor de uz uman, precum şi cu privire la sistemele de gestionare a riscului, fiind responsabil totodată de monitorizarea eficienţei acestor sisteme de gestionare a riscului;

3) Comitetul pentru medicamente orfane;

4) Comitetul pentru medicamente din plante;

5) Comitetul pentru terapii avansate;

6) Comitetul pediatric;

7) Un secretariat, care oferă comitetelor sprijin tehnic, ştiinţific şi administrativ, asigurînd totodată coordonarea corespunzătoare între acestea, şi care oferă grupului de coordonare sprijin tehnic şi administrativ şi asigură coordonarea corespunzătoare între acesta şi comitete;

(3) Fiecare dintre comitetele menţionate la alin. (1) al prezentului articol, poate institui grupuri de lucru permanente şi temporare. Comitetul menţionat la alin. (1) al prezentului articol, poate institui grupuri ştiinţifice consultative în legătură cu evaluarea tipurilor specifice de medicamente sau tratamente, cărora comitetul în cauză le poate delega anumite sarcini privind întocmirea avizelor ştiinţifice. La stabilirea grupurilor de lucru şi a grupurilor ştiinţifice consultative, comitetele prevăd în regulamentul lor:

1) numirea membrilor acestor grupuri de lucru şi grupuri ştiinţifice consultative pe baza listelor de experţi ţinută la zi de către Agenţie.

2) consultarea acestor grupuri de lucru şi grupuri ştiinţifice consultative.

(4) Fiecare comitet stabileşte un grup de lucru permanent avînd unica sarcină de a furniza consiliere ştiinţifică întreprinderilor.

(5) Comitetul pentru medicamente de uz uman poate cere, după caz, îndrumări privind aspectele importante de natură ştiinţifică sau etică.

(6) Regulamentul de procedură al Comisiei medicamnetului este făcut public.

**Titlul XIII. TRATAMENTUL DE ULTIMA INSTANŢĂ**

**Articolul 98.** Tratamente de ultima instanţă

(1) Prin derogare de la articolul 4. al prezentei legi RM poate dispune ca un medicament de uz uman care se încadrează în urmatoarele categorii să fie disponibil pentru folosire în tratamente de ultimă instanţă:

1) medicamentul care conţine o substanţă activă nouă care nu a fost autorizată în Republica Moldova la data intrării în vigoare a prezentei legi sau

2) solicitantul demonstrează că medicamentul reprezintă o inovaţie terapeutică, ştiinţifică sau tehnică importantă sau că acordarea autorizaţiei în conformitate cu dispoziţiile prezentei legi este în interesul pacienţilor.

(2) Atunci cînd se are în vedere folosirea în tratamente de ultimă instanţă, Comitetul pentru medicamente de uz uman poate adopta, după consultarea producătorului sau a solicitantului, avize privind condiţiile de utilizare, condiţiile de distribuire şi pacienţii vizaţi. Avizele sunt actualizate cu regularitate.

(3) Agenţia ţine la zi o listă a avizelor adoptate în conformitate cu punctul 2 al prezentului articol, care este publicată pe site-ul său.

(4) Avizele menţionate la alin. (2) al prezentului articol nu afectează răspunderea civilă sau penală a producătorului sau a solicitantului autorizaţiei de punere pe piaţă.

(5) În cazul în care s-a stabilit un program de folosire în tratamente de ultimă instanţă, solicitantul se asigură că pacienţii care participă la acest program au de asemenea acces la noul medicament în intervalul de timp dintre autorizare şi punere pe piaţă.

(6). Prezentul articol nu aduce atingere Titlului

**T i t l u XIV**

**STUDII PRECLINICE ŞI CLINICE**

**Articolul 99.** Studii preclinice:

(1) Testările preclinice ale medicamentului se efectuează în conformitate cu Regulile de bună practică în laborator.

(2) Regulile de bună practică în laborator se aprobă de Agenţie.

**Articolul 100.** Studii clinice:

(1) Studiul clinic se efectuează în conformitate cu cerinţele Regulilor de bună practică în studii clinice a unui medicament pe fiinţe umane.

(2) Regulile de bună practică în studii clinice se aprobă de Agenţie.

(3) Studiul clinic fază I-III se iniţiază în baza ordinului emis de Agenţie la avizarea pozitivă de către Comitetul de Etică şi Comisia Medicamentului al Agenţiei.

(4) Studiul clinic de fază IV unicentric se iniţiază în baza avizului pozitiv al Comitetului Instituţional de Etică şi Agenţie.

(5) Studiul clinic de fază IV multicentric se iniţiază în baza avizului pozitiv al Comitetului Naţional de Etică şi al Agenţiei.

(6) Studiile clinice ale unui medicament trebuie să fie efectuate numai în cazurile în care comitetul de etică şi Agenţia evaluează că beneficiile aşteptate pentru pacienţi sunt mai mari decît riscurile anticipate.

(7) Studiul clinic al unui medicament, ce constă dintr-un organism modificat genetic sau o combinaţie de organisme modificate genetic sau care conţin astfel de organisme, nu se va aproba dacă conform informaţiei ştiinţifice, va fi anticipată apariţia efectelor nocive nejustificate cu privire la starea de sănătate a persoanelor terţe şi mediul ambiant.

**Articolul 101.** Participanţii în studiul clinic

(1) Studiul Clinic se desfăşoară cu participarea sponsorului, investigatorului, subiectului studiului şi personalului medical din instituţia clinică aprobată pentru desfăşurarea studiului clinic.

(2) Sponsorul asigură desfăşurarea studiului clinic într-o instituţie medicală echipată şi gestionarea studiului clinic de către un investigator antrenat în privind buna practică în studiul clinic;

(3) Investigatorul trebuie să fie informat despre utilizarea corespunzătoare a produsului de investigat, conform descrierii în protocol, în versiunea curentă a Broşurii Investigatorului, informaţiilor despre produs şi altor informaţii, surselor furnizate de către sponsor.

(4) Sponsorul studiului clinic poate atribui în întregime sau o parte din responsabilităţile sale către o altă persoană fizică sau juridică, însă acest lucru nu-l scuteşte de responsabilitatea pentru veridicitatea studiului clinic.

**Articolul 102.** Protecţia subiecţilor studiului clinic:

(1) Studiile clinice se efectuează cu participarea subiecţilor studiului, fie voluntari sănătoşi, fie pacienţi.

(2) Subiectul studiului sau, atunci cînd acesta nu este capabil să îşi exprime consimţămîntul în cunoştinţă de cauză, reprezentantul său legal, a avut posibilitatea să înţeleagă obiectivele, riscurile şi inconvenienţele studiului, condiţiile în care acesta va fi efectuat, ca urmare a unei discuţii prealabile cu investigatorul ori cu un membru al echipei de investigare.

(3) Subiectul în studiu clinic trebuie să fie informat de către un investigator despre dreptul de a se retrage din studiul clinic în orice moment prin revocarea consimţămîntului scris şi fără a avea de suferit vreun prejudiciu ca urmare a acestui fapt.

(4) Drepturile subiectului la integritate fizică şi mintală, la intimitate şi la protecţia datelor care îl vizează sunt garantate conform Constituţiei Republicii Moldova art. 24 (prevederilor Legii nr. 133 din 08.07.2011 cu privire la protecţia datelor cu caracter personal.)

(5) Sponsorul studiului clinic este obligat, înainte de începerea testărilor, să încheie un contract de asigurare a vieţii şi sănătăţii pacientului sau voluntarului în modul stabilit de legislaţie.

(6) Informaţiile non-clinice şi clinice disponibile despre medicamentul pentru investigaţie clinică trebuie să fie corespunzătoare pentru a putea constitui suportul studiului clinic propus.

**Articolul 103.** Studiile clinice pe minori

(1)Studiile clinice pe minori se vor aproba doar în cazul în care se respectă regulile generale de desfăşurare a studiului clinic, în conformitate cu ghidurile şi regulamentele aprobate de Agenţie.

(2) Suplimentar la condiţiile prevăzute la alineatul (1), art. 116, studiile clinice pe minori se vor efectua în următoarele condiţii:

a) a fost obţinut consimţămîntul în cunoştinţă de cauză al părinţilor sau al reprezentantului legal;

b) consimţămîntul trebuie să exprime voinţa prezumată a minorului şi poate fi retras în orice moment, fără ca acesta să aibă de suferit;

c) minorul a primit informaţii, în funcţie de capacitatea sa de înţelegere, din partea unui investigator cu experienţă în lucrul cu minorii, cu privire la studiu, riscuri şi beneficii;

d) dorinţa explicită a unui minor, capabil să îşi formeze o opinie şi să evalueze aceste informaţii, de a refuza să participe la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment este luată în considerare de către investigator;

e) nu se acordă nici un stimulent sau avantaj financiar în afară de compensaţii;

f) anumite avantaje directe pentru grupul de pacienţi se obţin din studiul clinic şi numai în cazul în carae o asemenea cercetare este esenţială pentru validarea datelor obţinute în studiile clinice pe persoane în măsură să îşi dea consimţămîntul în cunoştinţă de cauză sau prin alte cercetări şi metode; pe lîngă aceasta, această cercetare trebuie să se raporteze direct la o condiţie clinică de care suferă minorul în cauză sau să fie de aşa natură încît să poată fi efectuată numai pe minori ;

g) studiul clinic a fost astfel conceput încît să reducă la minimum durerea, disconfortul, teama şi orice alt risc previzibil legat de boală şi de nivelul de evoluţie a acesteia;

h) protocolul a fost adoptat de o comisie de etică cu competenţe în pediatrie sau după consultarea pe probleme clinice, etice şi psihosociale în domeniul pediatriei;

i) interesele pacientului prevalează întotdeauna asupra celor ale ştiinţei şi societăţii.

**Articolul 104.** Studiile clinice pe persoane majore aflate în incapacitate de a-şi da consimţămîntul legal în deplină cunoştinţă de cauză.

(1) Toate cerinţele relevante enumerate pentru persoanele capabile să îşi exprime consimţămîntul legal în cunoştinţă de cauză se aplică şi persoanelor care nu sunt în măsură să îşi exprime un astfel de consimţămînt, denumite în continuare persoane majore cu incapacitate.

(2) În afară de aceste cerinţe, participarea la un studiu clinic a persoanelor majore cu incapacitate, care nu şi-au exprimat sau au refuzat să îşi exprime consimţămîntul în cunoştinţă de cauză înainte de instalarea incapacităţii, nu este posibilă decît dacă:

1) a fost obţinut consimţămîntul în cunoştinţă de cauză al reprezentantului legal, exprimînd voinţa prezumată a pacientului şi poate fi anulat în orice moment, fără ca acesta să aibă de suferit;

2) persoana care nu este în măsură să îşi exprime consimţămîntul legal în cunoştinţă de cauză a primit informaţii, în funcţie de capacitatea sa de înţelegere, cu privire la studiu, riscuri şi beneficii;

3) dorinţa explicită a unui subiect, capabil să îşi formeze o opinie şi să evalueze aceste informaţii, de a refuza să participe la studiul clinic sau de a se retrage în orice moment, este luată în considerare de către investigator ori, acolo unde este cazul, de către investigatorul principal;

4) nu se acordă nici un stimulent sau avantaj financiar în afară de compensaţii;

5) această cercetare este esenţială pentru validarea datelor obţinute în studii clinice asupra unor persoane capabile să îşi exprime consimţămîntul în cunoştinţă de cauză sau prin alte metode de cercetare şi se raportează direct la o afecţiune ce pune în pericol viaţa ori determină debilitatea de care suferă persoana majoră cu incapacitate în cauză;

6) studiile clinice au fost astfel concepute încît să reducă la minimum durerea, disconfortul, teama şi orice alt risc previzibil legat de boală şi de nivelul de evoluţie a acesteia;

7) protocolul a fost adoptat de o comisie de etică beneficiind de competenţe în ceea ce priveşte boala şi populaţia implicată sau după consultarea pe probleme clinice, etice şi psihosociale legate de boala şi populaţia implicată;

8) interesele pacientului prevalează întotdeauna asupra celor ale ştiinţei şi societăţii;

9) există o speranţa justificată că administrarea medicamentului care trebuie testat oferă un beneficiu mai mare decît riscul pentru pacientul în cauză sau nu prezintă nici un risc.

**Articolul 105**. Comitetul naţional de etică

(1) Comitetul Naţional de Etică (CNE), o instituţie independentă, constituită din membri din domeniul medical şi nemedical, a cărui responsabilitate este de a proteja drepturile, siguranţa şi confortul subiecţilor implicaţi în studiul clinic si de a asigura această protecţie prin evaluarea si aprobarea protocolului studiului clinic, aptitudinilor investigatorului şi a calitătii echipamentului, precum si a metodelor şi documentelor pentru a informa subiectii din studii clinice în vederea obţinerii consimţămîntului exprimat în cunoştinţă de cauză.

(2) Comitetul Instituţional de Etică (CIE)se creează în cadrul fiecărei instituţii medicale abilitate de Ministerul Sănătăţii. În componenţa comisiilor de etică se includ personal medical, jurişti, reprezentanţi ai organizaţiilor profesionale şi obşteşti.

(3) Comitetul Naţional de Etică activează în baza regulamentului aprobat de Guvern.

(4) Comitetul naţional de etică îşi formulează opinia ţinînd cont de următoarele elemente:

1). relevanţa studiului clinic şi proiectul acestuia;

2). evaluarea satisfăcătoare atît a beneficiilor anticipate, cît şi a riscurilor şi justificarea concluziilor conform prevederilor din ghidul bunelor practici în studii clinice( ghidul bună practică în studii clinice) aprobat de Agenţie;

c) protocol;

d) calificarea investigatorului şi a colaboratorilor participanţi în cadrul studiului;

e) broşura investigatorului;

f) calitatea echipamentului şi prezenţa spaţiilor, în caz de necesitate;

g) caracterul adecvat şi complet al informaţiilor care trebuie furnizate, precum şi procedura pentru obţinerea consimţămîntului exprimat în cunoştinţă deplină de cauză;

h) în cazul persoanei incapabile de a-şi da consimţămîntul în cunoştinţă deplină de cauză, obţinerea consimţămîntului în cunoştinţă deplină de cauză se efectuează conform dispoziţiilor ghidului GCP;

i) prevederea de indemnizaţii sau compensaţii cu caracter reparatoriu în caz de prejudicii sau deces, imputabile studiului clinic;

j) orice asigurare sau indemnizaţie care acoperă responsabilitatea investigatorului şi a sponsorului;

k) sumele şi, atunci cînd este cazul, modalităţile de retribuire sau compensare a investigatorilor şi subiecţilor studiului clinic şi elementele relevante ale oricărui contract prevăzut între sponsor şi instituţia medicală (locul studiului);

l) modalităţile de recrutare a subiecţilor.

**Articolul 106.** Avizarea studiului clinic de Comitetul Naţional de Etică

(1) Comitetul Naţional de Etică examinează şi avizează studiul clinic în conformitate cu prevederile ghidului GCP aprobat de Agenţie.

(2) Comitetul naţional de etică are obligaţia de a emite avizul pentru studiul clinic înaintea începerii oricărui studiu clinic pentru care a fost depusă o cerere.

(3) Comitetul Naţional de Etică examinează şi avizează studiul clinic în termen de cel mult 60 de zile de la data primirii cererii valide.

(4) Comitetul Naţional de Etică nu poate formula decît o singură cerere de informare în vederea completării datelor deja furnizate de către solicitant în perioada de examinare a cererii.

(5)Termenul prevăzut la pct. 3. al prezentului articol este suspendat pînă la primirea informaţiilor suplimentare.

(6) Nu se acordă nici o prelungire a perioadei de 60 de zile la care se face referire la alin. (3) decît în cazul unor studii care implică medicamente pentru terapie genică, terapie celulară somatică, inclusiv pentru terapie celulară xenogenică, precum şi pentru toate medicamentele care conţin organisme modificate genetic. În acest caz poate fi acordată o prelungire de maximum 30 de zile.

(7) Pentru medicamente de terapie genică şi terapie celulară somatică sau medicamente care conţin organisme modificate genetic, perioada de 90 de zile poate fi prelungită cu 90 de zile suplimentare în cazul în care se consultă un grup de experţi.

(8) Nu există limitare a termenului de autorizare pentru terapia celulară xenogenică.

**Articolul 107**. Avizarea studiului clinic de către Agenţie

(1) Agenţia examinează şi avizează studiul clinic în conformitate cu prevederile ghidului GCP aprobat de Agenţie.

(2) Cererile pentru autorizarea studiului clinic se examinează de către Agenţie în termen de cel mult 60 de zile. Agenţia trebuie să ia măsurile necesare pentru ca începerea unui studiu clinic să se facă conform procedurii prevăzute de prezentul titlu.

(3) Procedurile de avizare a studiilor clinice de către Comitetul Naţional de Etică şi Agenţie pot derula în paralel, conform opţiunii sponsorului.

(4) Înainte de începerea oricărui studiu clinic, sponsorul este obligat să prezinte Agenţiei o cerere de autorizare într-o formă corectă şi corespunzătoare, prin care să îşi exprime intenţia de a desfăşura studiul clinic.

(5) Cererea de autorizare a studiul clinic este însoţită de informaţii şi documente, în conformitate cu Regulamentul cu privire la aprobarea şi desfăşurarea studiilor clinice.

(6) În caz că Agenţia are obiecţii motivate la cererea şi dosarul standard prezentat de sponsor, conţinutul cererii poate fi modificat o singură dată de sponsor, pentru a putea lua în considerare obiecţiile care i-au fost înaintate.

(7) Dacă sponsorul nu reuşeşte să modifice corespunzător cererea în termen de 45 de zile, aceasta va fi considerată respinsă şi studiul clinic nu poate începe.

(8) Nu poate fi acordată nici o altă prelungire a intervalului specificat în alin. (2) al prezentului articol cu excepţia studiilor clinice care implică medicamente pentru terapie genică, terapie celulară somatică, inclusiv pentru terapie celulară xenogenică, precum şi pentru toate medicamentele care conţin organisme modificate genetic, pentru care poate fi acordată o prelungire de maximum 30 de zile.

(9) Nu poate fi realizat nici un studiu pentru terapie genetică care are ca rezultat modificarea identităţii genetice a subiectului studiului.

**Articolul 108.** Desfăşurarea studiului clinic.

(1) Studiul clinic fază I-III, se iniţiază în baza ordinului emis de Agenţie, la avizarea pozitiva de către Comitetul Naţional de Etică.

(2) Studiul clinic de fază IV unicentric se iniţiază în baza avizului pozitiv al Comitetului Instituţional de Etică şi al Agenţiei.

(3) Studiul clinic de fază IV multicentric se iniţiază în baza avizului pozitiv al Comitetului Naţional de Etică şi al Agenţiei.

(4) Orice modificare la studiul clinic aprobat se va efectua în baza unei cereri depuse conform Regulamentului cu privire la aprobarea şi desfăşurarea studiului clinic, aprobat de Agenţie.

(5) Desfăşurarea unui studiu clinic poate fi modificată respectîndu-se următoarele proceduri:

1) sponsorul face amendamente substanţiale la protocol atunci cînd aceste amendamente sunt importante şi de natură să aibă impact asupra siguranţei participanţilor sau să schimbe interpretarea documentelor ştiinţifice care vin în sprijinul desfăşurării studiului ori dacă sunt semnificative din oricare alt punct de vedere;

2) sponsorul trebuie să transmită motivele şi conţinutul acestor amendamente la Agenţia şi să informeze Comisiei Naţionale de Etică / Comitetului Instituţional de Etică interesate;

3) Comisiei Naţionale de Etică / Comitetului Instituţional de Etică şi Agenţia emite un aviz într-un interval maxim de 35 de zile de la data primirii amendamentului substanţial propus în formă validă şi corespunzătoare. In cazul unui aviz nefavorabil, sponsorul nu poate implementa amendamentul la protocol.

4) Dacă avizul Comisiei Naţionale de Etică este favorabil şi dacă Agenţia nu a emis obiecţii motivate faţă de aceste amendamente substanţiale, sponsorul poate să continue desfăşurarea studiului clinic după protocolul amendat; în caz contrar, fie sponsorul ţine cont de aceste obiecţii şi adaptează în consecinţă amendamentul la protocolul respectiv, fie îşi retrage propunerea de amendament;

5) Fără să se contravină prevederilor lit. a) alin. (5) şi în funcţie de circumstanţe, în special în cazul apariţiei oricărui eveniment nou legat de desfăşurarea studiului sau de dezvoltarea medicamentului pentru investigaţie clinică atunci cînd este posibil ca acesta să pună în pericol siguranţa subiecţilor, sponsorul şi investigatorul sunt obligaţi să ia măsurile urgente adecvate, de siguranţă, pentru a proteja subiecţii de orice risc imediat; sponsorul trebuie să informeze fără întîrziere Agenţia despre aceste evenimente noi şi despre măsurile luate şi să se asigure şi de informarea simultană a Comisiei Naţionale de Etică / Comitetului Instituţional de Etică;

6) în decurs de 90 de zile de la închiderea unui studiu clinic, sponsorul trebuie să anunţe Agenţia şi Comisia naţionala de etică despre faptul că studiul a fost închis;

7) dacă studiul trebuie închis mai devreme, acest interval este redus la 15 zile şi motivele trebuie clar explicate.

**Articolul 109.** Respingerea cererii privind avizarea studiului clinic

(1) Comisiei Naţionale de Etică / Comitetului Instituţional de Etică şi Agenţia respinge cererea privind avizarea studiului clinic in următoarele condiţii:

1) documentele depuse sunt incomplete după expirarea termenului oferit sponsorului pentru completarea lor;

2) documentele prezentate, inclusiv protocolul de studiu, broşura investigatorului, modalităţile de selectare a participanţilor la studiu nu corespund nivelului actual al cunoştinţelor ştiinţifice;

3) informaţia prezentată nu oferă dovezi de siguranţă sau eficacitate a unui medicament;

4) nu sunt întrunite cerinţele pentru desfăşurarea studiilor clinice conform ghidului GCP.

**Articolul 110.** Suspendarea studiului.

(1) Agenţia suspendă studiul clinic în următoarele condiţii:

1) Daca Agenţia / Comisiei Naţionale de Etică / Comitetului Instituţional de Etică are motive obiective de a considera că nu mai sunt îndeplinite condiţiile cererii privind avizarea studiul clinic.

2) Deţine informaţii ce ar pune la îndoială siguranţa sau fundamentarea ştiinţifică a studiului clinic, informînd sponsorul despre decizia sa.

(2) Suspendarea sau Interzicerea studiului clinic se face în baza ordinului Agentiei conform avizului Comisiei Naţionale de Etică / Comitetului Instituţional de Etică.

**Articolul 111**. Fabricarea şi importul medicamentelor pentru investigaţie clinică

(1) În toate cazurile, persoana calificată trebuie să ateste într-un registru sau document echivalent că fiecare serie de fabricaţie corespunde prevederilor prezentului titlu.

(2) Registrul menţionat sau documentul echivalent trebuie ţinut la zi cu operaţiile desfăşurate şi pus la dispoziţie Agenţiei pentru o perioadă de cel puţin 5 ani.

(3) Prevederile alin. (1) al prezentului articol se aplică persoanei calificate şi în ceea ce priveşte medicamentele pentru investigaţie clinică.

(4) Agenţia asigură ca fabricarea şi importul medicamentelor pentru investigaţie clinică să fie realizate în baza deţinerii unei autorizaţii de fabricaţie, conform prevederilor Regulilor de Bună Practică de Fabricaţie a medicamentelor de uz uman, aprobate prin ordinul Agentie.

(5) Agenţia ia toate măsurile pentru ca fabricantul să dispună permanent şi continuu de cel puţin o persoană responsabilă de executarea obligaţiilor specificate la alin. (3) al prezentului articol, ce dispune de calificarea specificata în Regulile de bună practică de fabricaţie a medicamentelor de uz uman.

(6) Agenţia va lua toate măsurile adecvate pentru ca persoana calificată la care se face referire în Regulile de bună practică de fabricaţie a medicamentelor de uz uman, fără a se prejudicia relaţiile sale cu fabricantul sau cu importatorul, să aibă responsabilitatea de a asigura:

1) în cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică fabricate în Moldova - fiecare serie de medicament a fost fabricată şi controlată conform prevederilor Regulilor de bună practică de fabricaţie a medicamentelor de uz uman, cu specificaţiile medicamentului şi cu informaţiile notificate în conformitate cu articolul 37.;

2) în cazul medicamentelor pentru investigaţie clinică fabricate în altă ţară - fiecare serie de fabricaţie a fost fabricată şi controlată conform prevederilor Regulilor de bună practică de fabricaţie cel puţin echivalente cu cele prevăzute în Regulile de bună practică de fabricaţie a medicamentelor de uz uman , aprobate de Agenţie, conform specificaţiilor medicamentului, şi fiecare serie de fabricaţie a fost controlată conform informaţiilor notificate în conformitate cu articolul 37;

(7) În măsura în care prevederile alin. (1) punctul 1) şi punctul 2) al prezentului articol, sunt îndeplinite, medicamentele pentru investigaţie clinică nu necesită alte verificări dacă sunt importate în Republica Moldova împreună cu certificatul de eliberare a seriei de către persoana calificată.

**Articolul 112.** Etichetarea medicamentului pentru investigaţie clinică

(1) Eticheta medicamentului pentru investigaţie clinică se aplică pe ambalajul exterior al medicamentelor pentru investigaţie clinică sau, atunci cînd nu există ambalaj exterior, pe ambalajul direct conform prevederilor Ghidului privind buna practică de fabricaţie a medicamentelor de uz uman, aprobat de Agenţie .

(2) Informaţia de pe etichetă trebuie să fie prezentată în limba română sau în limba română şi în una din limbile de circulaţie internaţională.

**Articolul 113**: Supravegherea studiului clinic.

(1) Supravegherea conformităţii studiului clinic cu buna practică este efectuată de Agenţie şi Comitetul Naţional de Etică / Comitetului Instituţional de Etică, conform regulamentului aprobat de Agenţie.

(2) Agenţia şi Comitetul Naţional de Etică / Comitetului Instituţional de Etică inspectează locurile implicate în desfăşurarea unui studiu clinic conform Regulilor de bună practică în studiul clinic şi Regulilor de bună practică de fabricaţie:

a) locul sau locurile unde se desfăşoară studiul clinic,

b) locul de fabricaţie a medicamentului pentru investigaţie clinică,

c) orice laborator de analiză folosit pentru studiul clinic şi/sau localurile sponsorului.

(3) Agenţia recunoaşte rezultatele inspecţiilor efectuate de autorităţile de reglementare ale statelor membre ale ICH, în baza acordurilor de colaborare semnate cu autorităţile de reglementare din ţările indicate.

**Articolul 114:** Reacţiile adverse în studiul clinic.

Agenţia elaborează şi aprobă un ghid cu privire la modul de raportare şi examinare a reacţiilor adverse înregistrate in studiul clinic.

**(1) NOTIFICAREA EVENIMENTELOR ADVERSE ÎN STUDIU CLINIC**

1) Investigatorul trebuie să anunţe imediat sponsorul Agenţiei şi Comitetul Naţional de Etică / Comitetului Instituţional de Etică despre toate evenimentele adverse grave, cu excepţia celor ce conform protocolului sau broşurii investigatorului nu necesită o raportare imediată.

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

3) În acest raport imediat, precum şi în rapoartele ulterioare subiecţii trebuie să fie identificaţi prin codul numeric unic al studiului.

4) Evenimentele adverse şi/sau rezultatele analizelor anormale, definite în protocol ca fiind efectuate pentru evaluarea siguranţei, trebuie să fie aduse la cunoştinţă sponsorului conform cerinţelor de raportare şi în funcţie de termenele specificate în protocol.

5) Sponsorul asigură ca toate informaţiile importante cu privire la evenimentele adverse grave, care produc moartea sau ameninţă viaţa, să fie înregistrate şi raportate Agenţiei şi Comitetului naţional de etică, în maximum 7 zile din momentul în care sponsorul a luat cunoştinţă de acest caz

6) Informaţiile privind urmările/ consecinţele evenimentelor adverse grave raportate sunt prezentate într-un nou termen de 8 zile.

7) Toate celelalte evenimente adverse grave trebuie să fie aduse la cunoştinţă Agenţiei şi Comitetului naţional de etică, cît mai repede posibil, dar nu mai tîrziu de 15 zile de la data la care sponsorul a aflat despre eveniment.

8) În cazul raportării decesului unui subiect, investigatorul trebuie să comunice sponsorului şi Agenţia şi Comitetul Naţional de Etică / Comitetului Instituţional de Etică toate informaţiile suplimentare cerute.

9) Sponsorul trebuie să păstreze înregistrări detaliate ale tuturor evenimentelor adverse care îi sunt aduse la cunoştinţă de investigator sau investigatori;

10) Evenimentele adverse înregistrate trebuie să fie transmise ţărilor pe teritoriul cărora se desfăşoară studiul clinic, dacă acestea le cer.

**(2) NOTIFICAREA REACŢIILOR ADVERSE GRAVE ÎN STUDIU CLINIC**

1) Investigatorul trebuie să anunţe imediat sponsorul şi Agenţia şi Comitetul Naţional de Etică / Comitetului Instituţional de Etică despre toate reacţiile adverse grave, cu excepţia celor ce conform protocolului sau broşurii investigatorului nu necesită o raportare imediată.

2) Sponsorul asigură ca toate informaţiile importante cu privire la reacţiile adverse grave neaşteptate suspectate, care produc moartea sau ameninţă viaţa, să fie înregistrate şi raportate Agenţiei şi Comitetul Naţional de Etică / Comitetului Instituţional de Etică, în maximum 7 zile din momentul în care sponsorul a luat cunoştinţă de acest caz,

3) Informaţiile privind urmările/ consecinţele la reacţiile adverse grave raportate conform articolului 1 sunt prezentate într-un nou termen de 8 zile.

4) Toate celelalte reacţii adverse grave neaşteptate suspectate trebuie să fie aduse la cunoştinţă autorităţilor competente, precum şi comisiei de etică, cît mai repede posibil, dar nu mai tîrziu de 15 zile de la data la care sponsorul a aflat despre eveniment.

5) Agenţia înregistrează toate reacţiile adverse grave neaşteptate suspectate ale unui medicament pentru investigaţie clinică, care i-au fost aduse la cunoştinţă.

6) Sponsorul îi informează şi pe ceilalţi investigatori despre reacţiile adverse grave.

7) O dată pe an, sponsorul trebuie să furnizeze Agenţiei şi Comitetul Naţional de Etică o lista cu toate reacţiile adverse grave suspectate, survenite pe toata durata studiului clinic în toate locurile de desfăşurare a studiului, precum şi un raport cu privire la siguranţa participanţilor.

**T i t l u XV**

**ACTIVITATEA FARMACETUICĂ**

**Articolul 115.** Întreprinderi şi instituţii farmaceutice

1. La întreprinderile şi instituţiile farmaceutice se raportă întreprinderile farmaceutice industriale a medicamenelor de uz uman, laboratoarele de control al calităţii, depozitele farmaceutice, farmaciile, instituţiile de cercetări farmaceutice, instituţiile farmaceutice ştiinţifico-practice.

2. Întreprinderile şi instituţiile farmaceutice pot fi de stat, private sau cu o formă mixtă de proprietate. Schimbarea formei de proprietate a întreprinderilor farmaceutice se efectuează în conformitate cu legislaţia în vigoare. Statul garantează, în conformitate cu legislaţia în vigoare, condiţii egale de funcţionare a întreprinderilor farmaceutice, indiferent de forma de proprietate a acestora.

3. Întreprinderile şi instituţiile farmaceutice pot înfiinţa filiale şi reprezentanţe în ţară şi peste hotare în conformitate cu legislaţia în vigoare.

**Capitolul I**

**AUTORIZAREA ACTIVITĂŢII FARMACEUTICE**

**Articolul 115**. Modul de autorizare a activităţii farmaceutice

(1) Autorizarea activităţii farmaceutice include licenţierea şi certificarea conformităţii regulilor de bune practici de fabricaţie, ori distribuire, ori de farmacie (GMP, GPP, GDP) a întreprinderilor (instituţiilor) farmaceutice.

**Articolul 116.** Noţiunile utilizate şi Principiile de bază ale licenţierii

(1) Noţiunile cu privire la procedura de licenţiere sunt cele specificate în art. 2 al Legii nr.451-XV din 30 iulie 2001 privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător.

(2) Principiile de baza ale licenţierii sunt cele specificate in art.3 al Legii nr.451-XV din 30 iulie 2001 privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător, precum şi:

1) asigurarea egalităţii în drepturi şi a intereselor legitime ale statului, populaţiei şi solicitanţilor de licenţă privind exercitarea activităţii farmaceutice;

2) confirmarea de către solicitantul de licenţă a abilităţilor sale de a desfăşura pe răspunderea sa un anumit gen de activitate farmaceutică;

3) protecţia drepturilor, intereselor legale şi a sănătăţii cetăţenilor, protecţia mediului ambiant şi asigurarea securităţii statului;

**Articolul 117.** Documentele pentru exercitarea activităţii farmaceutice

Licenţa pentru exercitarea activităţii farmaceutice şi certificatele de bună practică pentru genul de activitatea farmaceutică sunt documentele necesare pentru funcţionarea întreprinderii (instituţiei) farmaceutice.

**Articolul 118.** Autoritatea de licenţiere

(1) Dreptul de licenţiere privind exercitarea activităţii farmaceutice îl are Agenţia Medicamentului si Dispozitivilor Medicale în corespundere cu prevderile legii nr. 451-XV din 30 iulie 2001 privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător;

(2) Licenţierea activităţii farmaceutice este precedată de procedura de avizare de către Comitetul de Experţi;

(3) Componenţa nominală a Comitetul de Experţi, precum şi procedura de avizare se aprobă de către Agenţia.

**Articolul 119.** Condiţiile de licenţiere

(1) Desfăşurarea activităţii farmaceutice în conformitate cu cadrul legislativ şi normativ în vigoare;

(2) Respectarea cerinţelor normative legale privind amplasarea, structura, suprafaţa şi dotarea încăperilor întreprinderii (instituţiei) farmaceutice, regimului sanitaro-igienic şi antiepidemic în vederea asigurării condiţiilor de producere, preparare, păstrare, livrare şi eliberare a produselor farmaceutice;

(3) Asistenţa cu medicamente de bună calitate, eficiente şi inofensive;

(4) Neadmiterea producerii, depozitării şi comercializării medicamentelor neautorizate, falsificate (contrafăcute) şi/sau sub-standarde;

(5) Respectarea modalităţii de formare a preţurilor pentru medicamente;

(6). Eliberarea substanţelor narcotice şi psihotrope pentru consum individual numai conform reţetelor medicale speciale;

(7) Neadmiterea eliberării din farmacii fără reţetă a medicamentelor pasibile spre eliberare doar conform prescripţiilor medicale (Rx);

(8) Neadmiterea conducerii prin cumul de către farmacist a întreprinderii farmaceutice şi a filialelor acesteia;

(9) Dispunerea de specialişti cu studii superioare sau medii de specialitate în domeniul farmaceutic, care corespund cerinţelor calificative stabilite de Agenţie;

(10) Asigurarea informării consumatorilor, în mod complet, corect şi precis, asupra caracteristicilor produselor farmaceutice, privind calitatea, eficienţa şi inofensivitatea medicamentelor.

**Articolul 120**. Documentele necesare pentru obţinerea licenţei

(1) Pentru obţinerea licenţei, solicitantul de licenţă depune la Agenţie o cerere stabilită prin prevederile art.10 al Legii nr.451-XV din 30 iulie 2001 privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător,

(2) La cererea de eliberare a licenţei se anexează documentele prevăzute in art. 10 al Legii nr.451-XV din 30 iulie 2001 privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător, precum si documentele suplimentare necesare pentru autorizarea activităţii farmaceutice după cum urmează:

1) Copia actului de proprietate sau a contractului de locaţiune a imobilului, unde se va desfăşura activitatea farmaceutică, cu anexarea schemei, întocmite de solicitantul de licenţă, privind amplasarea încăperilor, suprafaţa lor şi cu indicarea destinaţiei acestora.

2) Regulamentul întreprinderii (instituţiei) farmaceutice şi a filialelor ei, aprobat în modul stabilit de legislaţie.

3) Autorizaţia Comitetului Permanent de Control asupra Drogurilor al Republicii Moldova pentru utilizarea obiectivelor şi încăperilor destinate activităţilor legate de circulaţia substanţelor narcotice şi psihotrope şi a precursorilor.

4) Copiile diplomelor de absolvire a instituţiei superioare sau medii de specialitate în domeniul farmaceutic (după caz, certificatelor de echivalare a diplomelor obţinute în străinătate, eliberate în modul stabilit) pentru toţi angajaţii farmacişti ai întreprinderii farmaceutice şi filialelor acesteia şi carnetelor de muncă cu înscrierea respectivă despre angajarea în funcţia dată (pentru conducătorii întreprinderilor (instituţiilor) farmaceutice şi filialelor acesteia).

5) Copia certificatului ce confirmă gradul de calificare profesională şi de perfecţionare continuă a cunoştinţelor a angajaţilor farmacişti.

(3) Se interzice solicitarea altor documente, cu excepţia celor prevăzute de prezentul articol.

(4) Primirea cererii pentru eliberarea licenţei şi documentelor anexate la ea se înscrie în registrul de înregistrare a cererilor şi în borderou, a cărui copie se expediază (înmînează) solicitantului de licenţă, cu menţiunea privind data primirii documentelor autentificată prin semnătura persoanei responsabile.

(5) Cererea pentru eliberarea licenţei nu se acceptă conform prevederilor art10 al legii speciale.

(6) Despre neacceptarea cererii de eliberare a licenţei solicitantul de licenţă este informat în scris, indicîndu-se temeiurile şi respectîndu-se termenele prevăzute pentru eliberarea licenţelor.

(7) După înlăturarea cauzelor ce au servit temei pentru neacceptarea cererii de eliberare a licenţei, solicitantul de licenţă poate prezenta o nouă cerere, care se examinează în modul stabilit.

**Articolul 121.** Decizia privind eliberarea licenţei sau privind respingerea cererii de eliberare a licenţei

Agenţia adoptă decizia privind eliberarea licenţei sau respingerea cererii de eliberare a licenţei în termenul şi in condiţiile prevăzute în art.11 al Legii nr.451-XV din 30 iulie 2001 privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător.

**Articolul 122.** Valabilitatea licenţei

(1) Licenţa pentru exercitarea activităţii farmaceutice eliberată de Agenţie este valabilă pe întreg teritoriul Republicii Moldova.

(2) Licenţa pentru exercitarea activităţii farmaceutice, eliberată în conformitate cu prevederile prezentei legi este valabilă pe un termen de 5 ani.

**Articolul 123.** Procedura de licenţiere

Procedura de eliberare, reperfectare, modificare a datelor indicate în documentele anexate la cererea de eliberare a licenţei, eliberarea duplicatului, suspendare, reînnoire şi retragere a licenţelor pentru activitate farmaceutica se efectuează in conformitate cu prevederile Legii nr.451-XV din 30 iulie 2001privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător.

**Articolul 124.** Retragerea licenţei pentru exercitarea activităţii farmaceutice

(1) Drept temei pentru retragerea licenţei servesc:

1) neonorarea de către titular de licenţă a obligaţiilor faţă de bugetul consolidat şi bugetul asigurărilor sociale de stat;

2) depistarea unor date neautentice în documentele prezentate autorităţii de licenţiere;

3) stabilirea faptului de transmitere a licenţei sau a copiei de pe aceasta altei persoane în scopul desfăşurării activităţii farmaceutice;

4) descoperirea faptului de neprezentare, în termenul stabilit, a înştiinţării privind modificarea datelor indicate în documentele anexate la cererea de eliberare a licenţei;

5) neînlăturarea, în termenul stabilit, a circumstanţelor care au dus la suspendarea licenţei;

6) nerespectarea repetată a prescripţiilor privind lichidarea încălcărilor ce ţin de condiţiile de licenţiere;

7) desfăşurarea de către filială şi/sau altă subdiviziune separată a titularului de licenţă a activităţii licenţiate fără copia autorizată de pe licenţă;

8) desfăşurarea ilicită de către titular de licenţă, filialele şi/sau alte subdiviziuni ale lui a activităţii licenţiate neindicate în licenţă;

9) nerespectarea de către titular de licenţă a termenului de depunere a cererii de eliberare a duplicatului licenţei pierdute sau deteriorate.

10) achiziţionarea, păstrarea şi distribuirea produselor farmaceutice care nu au fost autorizate în modul stabilit;

11) producerea produselor farmaceutice, modificarea formulei de producere sau a fluxului tehnologic al produselor farmaceutice, precum şi modificarea documentaţiei tehnice de normare a produselor farmaceutice, fără aprobarea de către organul abilitat;

12) practicarea de către titularul de licenţă a genurilor de activitate farmaceutică, neindicate în licenţă;

13) desfăşurarea de către titularul de licenţă a activităţii farmaceutice în locuri unde o astfel de activitate nu a fost autorizată de organul abilitat;

14) conducerea prin cumul a întreprinderii (instituţiei) farmaceutice sau filialelor ei de către farmacist (laborant-farmacist).

15) practicarea repetată, după aplicarea amenzii prevăzute de legislaţie, a activităţii farmaceutice fără utilizarea sistemului informaţional automatizat de evidenţă a circulaţiei medicamentelor, exploatării necorespunzătoare cerinţelor stabilite pentru acest sistem,

(2) Comisia de Licenţiere adoptă decizia privind retragerea licenţei în termen de 15 zile lucrătoare de la data stabilirii temeiurilor pentru aceasta şi o aduce la cunoştinţa titularui de licenţă, cu indicarea temeiurilor retragerii, nu mai tîrziu de 3 zile lucrătoare de la data adoptării.

(3) Titular de licenţă căruia i s-a retras licenţa poate să depună o nouă cerere de eliberare a licenţei pentru acelaşi gen de activitate doar după expirarea a 6 luni de la data depunerii la Comisia de Licenţiere a licenţei retrase.

**Articolul 125.** Lucrările de secretariat în domeniul licenţierii

(1) Lucrările de secretariat in domeniul licenţierii activităţii farmaceutice sunt efectuate de Agenţie în conformitate cu prevederile art. 22 al Legii nr.451-XV din 30 iulie 2001 privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător.

**Articolul 126**. Controlul respectării condiţiilor de licenţiere a activităţii farmaceutice

(1) Controlul respectării condiţiilor de autorizare a activităţii farmaceutice este efectuat în conformitate cu prevederile Legii nr.131 din 08.06.2012 privind controlul de stat asupra activităţii de întreprinzător şi art. 19 al Legii nr.451-XV din 30 iulie 2001 privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător.

**Capitolul II**

**SISTEMUL DE ASIGURARE A CALITĂŢII MEDICAMENTELOR**

**Articolul 127.** Sistemul de asigurare a calităţii medicamentelor

(1) Sistemului de asigurare a calităţii medicamentelor reprezintă complexul de măsuri care asigură calitatea, inofensivitatea şi eficienţa medicamentelor prezente pe piaţa farmaceutică.

(2) Sistemul de asigurare a calităţii medicamentelor include toate etapele de circulaţie de la elaborare pînă la consumul medicamentului.

(3) Calitatea medicamentelor se asigură prin:

- elaborarea lor în condiţii de respectare a Regulilor de bună practică de laborator (GLP);

- cercetarea clinică în condiţii de respectare a Regulilor de bună practică în studiul clinic (GCP);

- fabricaţia lor în condiţii de respectare a Regulilor de bună practică de fabricaţie (GMP);

- respectarea normelor de păstrare şi transportare a Regulilor de bună practică de distribuţie (GDP);

- eliberarea medicamentelor conform Regulilor de bună practică în farmacie (GPP)

- supravegherea calităţii pe parcursul întregului proces de circulaţie.

(4) Consumatorul de medicamente trebuie să fie informat despre condiţiile ce asigură calitatea medicamentului pe parcursul perioadei de administrare.

**Articolul 128.** Sistemul asigurării controlului de stat

(1) Sistemul asigurării controlului de stat al calităţii medicamentelor include organismele, organizaţiile, instituţiile şi întreprinderile publice cu atribuţii de elaborare a metodelor de standardizare, validare a documentaţiei analitico-normative, de efectuarea controlului calităţii şi de supraveghere a calităţii medicamentelor prezente pe piaţa farmaceutică.

(2) Sistemul controlului şi supravegherii de stat a calităţii medicamentelor este organizat Agenţie.

**Articolul 129**. Modul de efectuare a controlului de stat

(1) Controlul de stat al calităţii medicamentelor, materiei primire produse la întreprinderile şi instituţiile farmaceutice din republică sau importate se efectuează în conformitate cu prevederile Farmacopeii Europene în vigoare. În cazul lipsei monografiei respective în Farmacopeea Europeană, controlul calităţii se va efectua conform uneia din farmacopeile de circulaţie internaţională şi altei documentaţii analitico-normative aprobate de Agenţie.

(2) Controlul de stat al calităţii medicamentelor autohtone şi de import este exercitat de către Agenţie, în conformitate cu regulamentele aprobate.

(3) Organele abilitate de Guvern elaborează şi implementează sisteme informaţionale automatizate ce asigură plasarea pe piaţa farmaceutică doar a medicamentelor supuse controlului calităţii şi fabricate sau importate în mod legal. Controlul de stat al calităţii medicamentelor se face numai de întreprinderile şi organizaţiile acreditate.

**Capitolul III**

**ASISTENŢA CU MEDICAMENTE**

**Articolul 130.** Întreprinderile şi instituţiile farmaceutice de asistenţă cu medicamente a populaţiei

(1) Asistenţa populaţiei cu medicamente, alte produse farmaceutice se efectuează prin intermediul farmaciilor şi instituţiilor medicale.

(2) Modul de deschidere, funcţionare şi control al activităţii întreprinderilor şi instituţiilor farmaceutice de asistenţă cu medicamente a populaţiei se stabileşte de prezenta lege.

(3) Agenţia stabileşte normative referitoare la spaţiul, amplasarea şi extinderea întreprinderilor şi instituţiilor farmaceutice.

**Articolul 131.**Preţurile la medicamente

(1) Preţurile la medicamente se stabilesc în conformitate cu prevederile prezentei legi şi altor acte normative.

(2) La comercializarea medicamentelor şi altor produse farmaceutice se admite aplicarea adaosurilor comerciale după cum urmează:  
    a) pentru medicamentele al căror preţ (în conformitate cu Catalogul naţional de preţuri de producător la medicamente) este de pînă la 30 de lei şi pentru alte produse farmaceutice, adaosul comercial aplicat va fi de pînă la 40% la preţul de livrare de la producătorul autohton sau la preţul de achiziţie, dintre care:  
    - pînă la 15% – pentru agenţii economici care importă şi/sau distribuie cu ridicata medicamente atît de import, cît şi autohtone, cumulativ, pe întregul segment de distribuţie angro, pînă la livrarea în reţeaua cu amănuntul;  
    - pînă la 25% – pentru farmacii;  
    b) pentru medicamentele al căror preţ (în conformitate cu Catalogul naţional de preţuri de producător la medicamente) este în limitele a 30,01–60 de lei, adaosul comercial aplicat va fi de pînă la 32% la preţul de livrare de la producătorul autohton sau la preţul de achiziţie, dintre care:  
    - pînă la 12% – pentru agenţii economici care importă şi/sau distribuie cu ridicata medicamente atît de import, cît şi autohtone, cumulativ, pe întregul segment de distribuţie angro, pînă la livrarea în reţeaua cu amănuntul;  
    - pînă la 20% – pentru farmacii;  
    c) pentru medicamentele al căror preţ (în conformitate cu Catalogul naţional de preţuri de producător la medicamente) este în limitele a 60,01–120 de lei, adaosul comercial aplicat va fi de pînă la 26% la preţul de livrare de la producătorul autohton sau la preţul de achiziţie, dintre care:  
    - pînă la 10% – pentru agenţii economici care importă şi/sau distribuie cu ridicata medicamente atît de import, cît şi autohtone, cumulativ, pe întregul segment de distribuţie angro, pînă la livrarea în reţeaua cu amănuntul;  
    - pînă la 16% – pentru farmacii;  
    d) pentru medicamentele al căror preţ (în conformitate cu Catalogul naţional de preţuri de producător la medicamente) este în limitele a 120,01–240 de lei, adaosul comercial aplicat va fi de pînă la 21% la preţul de livrare de la producătorul autohton sau la preţul de achiziţie, dintre care:  
    - pînă la 8% – pentru agenţii economici care importă şi/sau distribuie cu ridicata medicamente atît de import, cît şi autohtone, cumulativ, pe întregul segment de distribuţie angro, pînă la livrarea în reţeaua cu amănuntul;  
    - pînă la 13% – pentru farmacii;  
    e) pentru medicamentele al căror preţ (în conformitate cu Catalogul naţional de preţuri de producător la medicamente) este de peste 240 de lei, adaosul comercial aplicat va fi de pînă la 16% la preţul de livrare de la producătorul autohton sau la preţul de achiziţie, dintre care:  
    - pînă la 5% – pentru agenţii economici care importă şi/sau distribuie cu ridicata medicamente atît de import, cît şi autohtone, cumulativ, pe întregul segment de distribuţie angro, pînă la livrarea în reţeaua cu amănuntul;  
    - pînă la 11% – pentru farmacii.

(3) La încheierea cu farmaciile a contractelor pentru livrarea medicamentelor compensate, Compania Naţională de Asigurări în Medicină va negocia, în baza unui mecanism stabilit de Guvern, valoarea adaosului comercial, care nu va depăşi limitele indicate la alin. (2).

 (4) Agenţia publica un raport cu privire la analiza dinamicii preturilor la medicamente, si accesibilitatea fizica si economica a medicamentelor pentru consumatorul final.

**Articolul 132.** Reguli de bună practică farmaceutică

(1) Întreprinderile farmaceutice care acordă asistenţă cu medicamente (farmaciile) se vor conduce în activitatea sa de Regulile de bună practică farmaceutică.

(2) Regulile de bună practică farmaceutică se aprobă de Agentie.

(3) În funcţie de modul de organizare şi funcţionare, de asistenţă farmaceutică – pentru tratament ambulatoriu sau staţionar, de destinatarii produselor şi serviciilor farmaceutice, se disting următoarele tipuri de farmacii:

1) farmacii de circuit deschis (de acces public, comunitară), destinată publicului larg care beneficiază de asistenţă farmaceutică în conformitate cu reglementările legale, indiferent de domiciliul pacientului, inclusiv în cazuri de urgenţe medicale;

2) farmacii de circuit închis, care asigură cu medicamente numai pacienţii internaţi într-o instituţie medico-sanitară de staţionar;

**Titlu XVI**

**ADMINISTRAREA DE STAT ÎN DOMENIUL MEDICAMENTULUI ŞI ACTIVITĂŢII FARMACEUTICE. AGENŢIA MEDICAMENTULUI**

**Articolul 133.** Competenţa Ministerului Sănătăţii şi a instituţiilor abilitate de el

(1) Ministerul Sănătăţii în calitate de organ central de specialitate este responsabil pentru elaborarea şi promovarea politicii în domeniul medicamentului şi activităţii farmaceutice în conformitate cu Constituţia şi legile Republicii Moldova.

**Articolul 134.** Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale

(1) Organul de stat abilitat cu funcţii de reglementare, coordonare şi control în domeniul medicamentului şi activităţii farmaceutice este Agenţia, care asigură realizarea politicii guvernamentale în domeniul medicamentului şi activităţii farmaceutice.

(2) Agenţia este o instituţie publică, de interes national, aflată în subordinea Guvernului, abilitată cu competenţe de reglementare şi supraveghere în domeniul medicamentului, activităţii farmaceutice şi dispozitivelor medicale.

(3) Agenţia are statut de persoană juridică de drept public cu caracter necomercial cu sediul în municipiul Chişinău.

(4) Agenţia dispune de buget autonom, conturi bancare (inclusiv în valută străină) şi îşi desfăşoară activitatea pe baza principiilor de autogestiune şi autofinanţare.

(5) Regulamentul de organizare şi funcţionare, structura şi efectivul-limită al Agenţiei se aprobă de Guvern.

**T i t l u XVII**

**DISPOZIŢII FINALE**

**Articolul 135.** Punerea în aplicare

1. Prezentul lege intră în vigoare în termen de XXX lună de la data publicării.

**Anexa**

**STANDARDE ŞI PROTOCOALE ANALITICE, FARMACOTOXICOLOGICE ŞI CLINICE CU PRIVIRE LA TESTAREA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE**

1. Informaţiile si documentele care însoţesc o cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă în temeiul articolului 8 si articolului 10 pct. 1. se prezintă în patru părţi, în conformitate cu condiţiile stabilite în prezenta anexă si luînd în considerare reglementările naţionale.

2. Informaţiile si documentele se prezintă în cinci module:

modulul 1 furnizează datele administrative specifice comunitare;

modulul 2 furnizează sumare de calitate, non-clinice si clinice; modulul 3 furnizează informaţii chimice, farmaceutice si biologice,

modulul 4 furnizează rapoarte non-clinice, iar

modulul 5 furnizează rapoartele studiilor clinice.

modulele menţionate se prezintă în formatul, conţinutul si sistemul de numerotare definite detaliat în volumul 2 B al avizului pentru solicitanţi menţionat mai sus.

3. Prezentarea documentaţiei tehnice este aplicabilă tuturor tipurilor de cereri pentru autorizaţia de introducere pe piaţă, indiferent de procedura aplicată si indiferent dacă acestea se bazează pe o cerere completă sau prescurtată.

De asemenea, ea se aplică tuturor tipurilor de produse. inclusiv entităţilor chimice noi (ECN), produselor farmaceutice radioactive, derivatelor din plasmă, vaccinurilor, produselor medicamentoase pe bază de plante etc.

La întocmirea dosarului pentru autorizaţia de introducere pe piaţă, solicitanţii respectă indicaţiile stiinţifice referitoare la calitatea, securitatea si eficacitatea produselor medicamentoase de uz uman adoptate de Agenţie şi EMA.

În sensul prezentei legi, referirea la standardele europene armonizate include şi monografiile Farmacopeii europene în partea calitativă a dosarului.

Procesul de fabricaţie asigură respectarea Regulilor de bună practică de Fabricaţie (GMP – Good Manufacturing Practice)

In cerere se includ informaţiile favorabile şi/sau nefavorabile care sunt relevante pentru evaluarea produsului medicamentos respectiv.

Se furnizează toate detaliile relevante cu privire la orice testare sau probă farmacotoxicologică sau clinică, incompletă sau întreruptă, referitoare la produsul medicamentos în cauză si/sau la probele finalizate privind indicaţiile terapeutice care nu sunt cuprinse în cerere.

Probele clinice realizate pe teritoriul Republicii Moldova respectă Regulile de bună practicăi în Studiul Clinic (GCP – Good Clinical Practice).

Pentru a fi evaluate cererile solicitanţilor, probele clinice privind produsele medicamentoase de uz uman, realizate în afara Republicii Moldova asigură respectarea principiilor etice echivalente cu cele din Declaraţia de la Helsinki, aprobate de Comitetul Naţional de Etică şi Inspectoratul GCP din cadrul Agenţiei.

Studiile (toxico-farmacologice) non-clinice se realizează în conformitate cu Regulile de bună practică de Laborator (GLP – Good Laboratory Practice).

realizarea tuturor testelor pe animale se efectuează în conformitate cu Legea Nr. 265 din 28.07.2006 privind protecţia animalelor folosite în scopuri experimentale sau în alte scopuri ştiinţifice

Pentru a monitoriza evaluarea raportului beneficiu/risc, toate infor-maţiile noi care nu sunt cuprinse în cererea iniţială si toate informaţiile referitoare la farmacovigilenţă se transmit Agenţiei.

După acordarea autorizaţiei de introducere pe piaţă, orice modificare a datelor din dosar se transmite către Agenţie, în conformitate cu dispoziţiile naţionale.

Prezenta anexă cuprinde patru părţi diferite:

— partea I descrie formatul cererii, sumarul caracteristicilor produsului, etichetarea, prospectul si cerinţele de prezentare pentru cererile standard (modulele 1 - 5);

— partea II prevede o derogare pentru „cererile specifice", si anume: utilizarea medicală bine stabilită, produse în esenţă similare, combinaţiile fixe, produsele biologice similare, circumstanţele excepţionale si cererile mixte;

— partea III abordează „cerinţele referitoare la cererile speciale" pentru produsele medicamentoase biologice, produsele farmaceutice radioactive, homeopate, pe bază de plante şi pentru produsele medicamentoase orfane;

-partea IV abordează „produsele medicamentoase pentru terapia avansată" si priveste cerinţele specifice pentru produsele medicamentoase de terapie genică si produsele medicamentoase de terapie celulară, atît de origine umană cît si de origine animală, si produsele medicamentoase de transplant xenogen.

PARTEA I

CERINŢELE DOSARULUI STANDARDIZAT PENTRU AUTORIZAŢIA DE INTRODUCERE PE PIAŢĂ

1. MODULUL 1: INFORMAŢII ADMINISTRATIVE

1.1. Cuprins

Solicitantul asigură respectarea cuprinsului standard care include modulele de la 1 - 5 ale dosarului depus pentru cererea de autorizaţie de introducere pe piaţă.

1.3. Formularul pentru cerere

Solicitantul indică denumirea produsului medicamentos, ce constituie obiectul cererii, precum şi denumirea substanţei(lor) active, împreună cu forma farmaceutică, calea de administrare, concentraţia si prezentarea finală, inclusiv ambalajul.

Solicitantul indică numele si adresa sa, împreună cu numele si adresele producătorilor si ale locurilor în care se realizează diferitele etape ale fabricaţiei, inclusiv producătorul produsului finit si producătorului substanţei(lor) active si, după caz, numele si adresa importatorului.

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

La datele administrative se anexează copii ale autorizaţiei de fabricaţie în conformitate cu definiţia de la articolul 40, însoţite de o listă a ţărilor în care s-a acordat autorizaţia, copii ale tuturor sumarelor caracteristicilor produsului, în conformitate cu articolul 11, aprobate de către EMA, precum si o listă a ţărilor în care s-au depus cereri.

Conform indicaţiilor din formularul pentru cerere, solicitantul indică informaţii referitoare la produsul medicamentos care face obiectul cererii, baza juridică a cererii, titularul si producătorul(ii) propusi pentru autorizaţia de introducere pe piaţă, informaţii privind statutul produsului medicamentos orfan, avizele stiinţifice si programul de dezvoltare pediatrică.

1.3. Sumarul caracteristicilor produsului, etichetarea şi prospectul însoţitor

1.3.1. Sumarul caracteristicilor produsului

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

1.3.2. Etichetarea si prospectul însoţitor

Solicitantul prezintă un text propus pentru etichetare pentru ambalajul imediat si exterior, precum si pentru prospectul însoţitor. Acestea sunt conforme cu toate elementele obligatorii enumerate în capitolul V privind etichetarea produselor medicamentoase de uz uman

1.3.3. Machete si mostrele

Solicitantul prezintă mostre si/sau machete ale ambalajului imediat si exterior, ale etichetelor si prospectelor însoţitoare pentru produsul medicamentos în cauză.

1.3.4. Sumare ale caracteristicilor produsului aprobate deja în EMA

La datele administrative ale formularului pentru cerere se anexează copii ale tuturor sumarelor caracteristicilor produsului în conformitate cu articolele 11 si 21, aprobate de către EMA, după caz, si o listă a ţărilor în care s-a depus o cerere.

1.4. Informaţii cu privire la specialişti

Experţii furnizează rapoarte detaliate ale observaţiilor lor cu privire la documentele si informaţiile care constituie dosarul pentru autorizaţia de introducere pe piaţă cu privire la documentaţia chimică, farmaceutică si biologică, documentaţia non-clinică si documentaţia clinică.

Specialistii evaluează calitatea produsului medicamentos si investigaţiile realizate pe animale si pe oameni, si prezintă toate datele relevante pentru evaluare.

Experţii furnizează sumarul global detaliat non-clinic, care include date din studiile realizate pe animale, si sumarul detaliat clinic privind calitatea care se inserează în modulul 2 al dosarului de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă.

Specialistii dispun de calificări tehnice sau profe¬sionale în domeniu. In modulul 1 se prezintă declaraţia semnată de specialisti, cu descrierea pregătirii, formării si experienţei profesionale a acestora.

Se declară relaţiile profesionale ale specialistului cu solicitantul.

1.5. Cerinţe specifice pentru diferite tipuri de cereri

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

1.6. Evaluarea riscurilor pentru mediu

După caz, cererile pentru autorizaţiile de introducere pe piaţă includ un sumar detaliat de evaluare a posibilelor riscuri pe care le prezintă pentru mediu utilizarea si/sau eliminarea produsului medicamentos si conţin propuneri pentru dispoziţii cu privire la o etichetare corespunzătoare.

Se evaluează riscul pe care îl prezintă pentru mediu diseminarea produselor medicamentoase care conţin OMG (organisme modificate genetic) în sensul Legii privind securitatea bilogică nr. 755-XV din 21.12.2001 (Monitorul Oficial al R.Moldova nr. 75 din 13.06.2002)

Informaţiile legate de riscul pentru mediu se prezintă sub forma unei anexe la modulul 1.

Informaţiile legate de riscul pentru mediu conţin următoarele:

— o introducere;

— o copie a eventualei (eventualelor) aprobări în scris pentru dise¬minarea deliberată în mediu a OMG în scopuri legate de cercetare si dezvoltare în conformitate cu Principiile Generale de Evaluare a Riscului Ecologic.

— informaţiile referitoare la OMG, cele despre metodele de detectare si identificare al OMG, precum şi relevante pentru evaluarea riscului pentru mediu;

— un raport de evaluare a riscurilor pentru mediu întocmit pe baza informaţiilor specificate mai sus.

— concluzie care propune o strategie de gestionare a riscurilor, ce include, cu privire la OMG si produsul în cauză, un plan de monitorizare după introducere pe piaţă si identificarea informaţiilor specifice care trebuie să figureze în sumarul caracteristicilor produsului, pe etichetă si în prospectul însoţitor;

— măsuri pentru informarea publicului.

Se includ semnătura datată a autorului, informaţii despre pregătirea, formarea si experienţa profesională a autorului si o declaraţie cu privire la relaţiile autorului cu solicitantul.

MODULUL 2: SUMARE

Solicitantul elaborează un rezumat, care include datele chimice, farmaceutice si biologice, datele non-clinice si datele clinice prezentate în modulele 3, 4 si 5 ale dosarului pentru autorizaţia de introducere pe piaţă si furnizează rapoartele/sumarele detaliate descrise la articolul 12 din prezenta lege.

Sumarele sus-menţionate se prezintă incluzînd formate tabelare.

Aceste rapoarte furnizează trimiteri încrucisate la formatele tabelare sau la informaţiile cuprinse în documentaţia principală prezentată în documentaţia chimică, farmaceutică, biologică, documentaţia non-clinică si documentaţia clinică.

Informaţiile cuprinse în modulul 2 se prezintă în formatul, conţinutul si sistemul de numerotare definite în volumul 2 B din avizul pentru solicitanţi. Sumarele detaliate si sumarele asigură conformitatea cu principiile si cerinţele fundamentale stabilite în continuare:

2.1. Cuprins global

Modulul 2 conţine cuprinsul pentru documentaţia stiinţifică prezentată în modulele 2 - 5.

. Introducere

Solicitantul furnizează informaţii cu privire la clasa farmacologică, modul de acţiune si utilizarea clinică propusă a produsului medicamentos pentru care se solicită autorizaţia de introducere pe piaţă.

2.3. Sumar global de calitate

Sumarul global de calitate include o analiză a informaţiilor referitoare la datele chimice, farmaceutice si biologice.

Se subliniază parametrii si punctele cheie critice referitoare la aspectele calitative, precum si justificarea în cazurile în care nu se respectă indicaţiile relevante.

Acest document are aceeasi sferă de aplicare si acelasi plan ca informaţiile detaliate corespunzătoare prezentate în modulul 3.

2.4. Sumar detaliat nonclinic

În evaluarea produsului medicamentos la animale/in vitro se includ analiza si justificarea strategiei de testare si a abaterilor de la indicaţiile relevante.

Cu excepţia produselor medicamentoase biologice, se include o evaluare a impurităţilor si a produselor de degradare, alături de efectele farmacologice si toxicologice potenţiale ale acestora. Se analizează implicaţiile tuturor diferenţelor de chiralitate, formă chimică si profil al impurităţilor dintre compusul utilizat în studiile non-clinice si produsul care urmează să se introducă pe piaţă.

Pentru produsele medicamentoase biologice, se evaluează comparabilitatea dintre materialul utilizat în studiile non-clinice, studiile clinice şi produsul medicamentos destinat introducerii pe piaţă.

Orice excipient nou face obiectul unei evaluări de securitate specifice.

Se definesc caracteristicile produsului medicamentos, demonstrate de studiile non-clinice, şi se analizează implicaţiile rezultatelor pentru securitatea produsului medicamentos pentru utilizarea clinică destinată oamenilor.

2.5. Sumar detaliat clinic

Sumarul detaliat clinic are ca obiectiv furnizarea unei analize critice a datelor clinice incluse în sumarul clinic şi modulul 5.

Se prezintă procedura experimentării clinice a produsului medicamentos, inclusiv conceptul studiului critic, deciziile referitoare la studii şi realizarea acestora din urmă.

Se furnizează o scurtă descriere a concluziilor clinice, inclusiv a limitărilor importante, precum şi o evaluare a beneficiilor şi riscurilor pe baza concluziilor studiilor clinice.

Se furnizează o interpretare a modului în care rezultatele cu privire la eficacitate şi securitate justifică doza propusă şi indicaţiile ţintă, precum şi o evaluare a modului în care sumarul caracteristicilor produsului şi celelalte abordări vor optimiza utilitatea şi vor gestiona riscurile.

Se furnizează o explicaţie ce include aspectele legate de eficacitate sau securitate întîlnite pe parcursul experimentării şi problemele nerezolvate

2.6. Sumar nonclinic

Rezultatele studiilor de farmacologie, farmacocinetică şi toxicologie realizate pe animale/ш vitro se furnizează sub formă de sumare faptice scrise şi tabelare, care se prezintă în ordinea următoare:

— Introducere

— Sumar scris de farmacologie

— Sumar tabelar de farmacologie

— Sumar scris de farmacocinetică

— Sumar tabelar de farmacocinetică

— Sumar scris de toxicologie

— Sumar tabelar de toxicologie

2.7. Sumar clinic

Solicitantul prezintă un sumar faptic detaliat al informaţiilor clinice cu privire la produsul medicamentos incluse în modulul 5. Acesta include rezultatele tuturor studiilor de biofarmaceutică, ale studiilor de farmacologie clinică şi ale studiilor de eficacitate şi securitate. Pentru fiecare studiu este necesar un sumar.

Informaţiile clinice în sumar se prezintă în ordinea următoare:

-Sumarul studiilor de biofarmaceutică şi al metodelor analitice asociate

-Sumarul studiilor de farmacologie clinică

-Sumarul studiilor de eficacitate clinică

-Sumarul studiilor de securitate clinică

-Sumare ale diferitelor studii

MODULUL 3: INFORMAŢII CHIMICE, FARMACEUTICE ŞI BIOLOGICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONŢIN SUBSTANŢE CHIMICE ŞI/SAU BIOLOGICE ACTIVE

3.1. Formatul şi prezentarea

Planul general al modulului 3 este după cum urmează:

— Cuprins

— Corpul de date

— Substanţa activă

Informaţii generale

— Nomenclatura

— Structura

— Proprietăţile generale Fabricaţia

— Producătorul(ii)

— Descrierea procesului de fabricaţie si a controalelor procesului

— Controlul materialelor

— Controalele etapelor critice si intermediare

— Validarea si/sau evaluarea procesului

— Dezvoltarea procesului de fabricaţie Caracterizarea

— Elucidarea structurii si a altor caracteristici

— Impurităţi

Controlul substanţei active

— Specificaţia

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Justificarea specificaţiei

Normele sau materialele de referinţă Sistemul de închidere a recipientului Stabilitatea

— Sumarul si concluziile privind stabilitatea

— Protocolul de stabilitate după autorizare si angajament cu privire la stabilitate

— Datele referitoare la stabilitate

— Produsul medicamentos finit

Descrierea si compoziţia produsului medicmentos. Dezvoltarea farmaceutică

— Componentele produsului medicamentos

— Substanţa activă

— Excipienţii

— Produsul medicamentos

— Dezvoltarea reţetei de fabricaţie

— Excesele admisibile

— Proprietăţile fizico-chimice si biologice

— Dezvoltarea procesului de fabricaţie

— Sistemul de închidere a recipientului

— Atributele microbiologice

— Compatibilitatea

F a b r i c a ţ i a

— Producătorul(ii)

— Formula loturilor

— Descrierea procedeului de fabricaţie si controalele procesului de fabricaţie

— Controalele etapelor critice si ale produselor intermediare

— Validarea si/sau evaluarea procesului C o n t r o l u l e x c i p i e n ţ i l o r

— Specificaţii

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Justificarea specificaţiilor

— Excipienţii de origine umană sau animală

— Excipienţii noi

C o n t r o l u l p r o d u s u l u i m e d i c a m e n t o s f i n i t

— Specificaţie/Specificaţii

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Caracterizarea impurităţilor

— Justificarea specificaţiei/specificaţiilor

N o r m e s a u m a t e r i a l e d e r e f e r i n ţ ă S i s t e m u l d e î n c h i d e r e a r e c i p i e n t u l u i S t a b i l i t a t e a

— Sumarul si concluziile privind stabilitatea

— Protocolul de stabilitate după autorizare si angajamentul cu privire la stabilitate

— Datele referitoare la stabilitate

— Apendice

— Instalaţii si utilaje (doar pentru produsele medicamentoase biologice)

— Evaluarea securităţii agenţilor accidentali

— Excipienţii

— Informaţii comunitare suplimentare

— Programul de validare a procedeului de fabricaţie a produsului medicamentos

— Dispozitivul medical

— Certificatul(ele) de conformitate

— Produsele medicamentoase care conţin sau utilizează în procesul de fabricaţie materiale de origine animală si/sau umană (procedură EST)

— Bibliografie

3.2. Cuprins: principiile şi cerinţele fundamentale

1. Datele chimice, farmaceutice si biologice furnizate includ, pentru substanţa(le) activă(e) si pentru produsul finit, toate informaţiile relevante cu privire la: elaborare, procesul de fabricaţie, caracterizare si proprietăţi, operaţii si cerinţe referitoare la controlul calităţii, stabilitate, precum si o descriere a compoziţiei si prezentarea produsului medicamentos finit.

2. Se furnizează două grupuri principale de informaţii, referitoare la substanţa(le) activă(e), respectiv la produsul medicamentos finit.

3. In plus, acest modul furnizează informaţii detaliate cu privire la materialele de bază si materiile prime utilizate în cadrul operaţiilor de fabricaţie a substanţei(lor) active si la excipienţii încorporaţi în reţeta de fabricaţie a produsului medicamentos finit.

. Solicitantul detaliat descrie procedurile si metodele utilizate pentru fabricarea si controlul substanţei active si ale produsului medicamentos finit pentru a permite repetarea acestora în cadrul analizelor de control realizate la cererea autorităţii competente. Metodele de analiză corespund stadiului evoluţiei stiinţei din momentul respectiv si sunt validate. Se prezintă rezultatele studiilor de validare. Pentru metodele analitice incluse în Farmacopeea Europeană, sau în altă farmacopeie de referinţă descrierea menţionată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) si la capitolul (capitolele) generale.

5. Monografiile din Farmacopeea Europeană se aplică tuturor substanţelor, preparatelor si formelor farmaceutice prezentate în aceasta.

Cu toate acestea, în cazul în care o materie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea unui stat membru a fost preparată printr-o metodă care ar putea să lase impurităţi ce nu sunt controlate în monografia farmacopeei, se declară impurităţile respective si limitele maxime admise ale acestora si se descrie o metodă corespunzătoare de analiză.

In cazurile în care o specificaţie dintr-o monografie din Farmacopeea Europeană sau din farmacopeea naţională poate să fie insuficientă pentru asigurarea calităţii substanţei, Agenţia solicită titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă mai multe specificaţii corespunzătoare.

Agenţia informează autorităţile care răspund de farmacopeea în cauză.

Titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă prezintă Agenţiei detalii privind presupusa insuficienţă si specificaţiile suplimentare aplicate.

Pentru metodele analitice incluse în Farmacopeea Europeană sau în farmacopeea naţională, descrierea menţionată se poate înlocui printr-o trimitere detaliată la monografie (monografii) si la capitolul (capitolele) generale.

6. In cazul în care materialele de bază si materiile prime, substanţa(le) activă(e) sau excipientul (excipienţii) nu sunt descrisi nici în Farmacopeea Europeană, nici în farmacopeea naţională, este acceptabilă respectarea monografia unei ţări terţe. In asemenea cazuri, solicitantul prezintă o copie a monografiei însoţită de validarea metodelor analitice cuprinse în monografie si, după caz, de o traducere.

7. In cazul în care substanţa activă si/sau materialele de bază si materiile prime sau excipientul (excipienţii) fac obiectul unei monografii din Farmacopeea Europeană, solicitantul depune cerere pentru un certificat de conformitate care, în cazul în care este acordat de către Direcţia europeană pentru calitatea produselor medicamentoase, cererea se prezintă în secţiunea corespunzătoare din acest modul. Se consideră că aceste certificate de conformitate a monografiei din Farmacopeea Europeană înlocuiesc datele relevante din secţiunile corespunzătoare descrise în acest modul. Producătorul prezintă solicitantului, în scris, asigurarea că procesul de fabricaţie nu a fost modificat de la acordarea certificatului de conformitate de către Direcţia europeană pentru calitatea produselor medicamentoase.

8. Pentru o substanţă activă bine definită, producătorul substanţei active sau solicitantul transmite, după caz

(i) descrierea detaliată a metodei de fabricaţie,

(ii) controlul calităţii pe parcursul procesului de fabricaţie si

(iii) validarea procesului

într-un document separat adresat direct autorităţilor competente de către producătorul substanţei active sub forma unui dosar permanent al substanţei active.

producătorul pune la dispoziţia solicitantului datele care ar putea să-i fie necesare acestuia din urmă pentru a-si asuma responsabilitatea pentru produsul medicamentos în cauză. Producătorul confirmă solicitantului, în scris, asigurarea unor loturi constante si faptul că procesul de fabricaţie sau specificaţiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele si informaţiile care vin în sprijinul cererii pentru o astfel de modificare trebuie prezentate autorităţilor competente; de asemenea, aceste documente si informaţii se furnizează solicitantului, în cazul în care ele privesc partea deschisă a dosarului permanent al substanţei active.

9. Măsuri specifice referitoare la prevenirea transmiterii encefalopatiilor spongiforme bovine:

în fiecare etapă, solicitantul demonstrează conformitatea materialelor utilizate cu nota pentru Indrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenţilor encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase si actualizările acestuia,

Demonstrarea conformităţii cu nota pentru Indrumarul menţionată mai sus se face fie, printr-un certificat de conformitate cu monografia corespunzătoare din Farmacopeea Europeană care a fost acordat de către Direcţia europeană pentru calitatea produselor medicamentoase, fie prin furnizarea de date stiinţifice care să justifice această conformitate.

10 Pentru agenţii accidentali, se prezintă informaţii care să evalueze riscul cu privire la contaminarea potenţială cu agenţi accidentali, indiferent dacă acestia sunt nevirali sau virali, în conformitate cu indicaţiile relevante precum si cu monografia generală si capitolul general din Farmacopeea Europeană.

11. Eventualele aparaturi şi echipamente speciale utilizate în oricare dintre etapele procesului de fabricaţie şi operaţiunilor de control ale medicamentului se descriu detaliat.

12. După caz, se furnizează marcajul de conformitate impus de legislaţia naţională referitoare la dispozitivele medicale.

Se acordă o atenţie deosebită următoarelor elemente selectate.

3.2.1. Substanţa(ele) activă(e)

3.2.1.2. I n fo r m a ţ i i g e n e r a l e r e fe r i t o a r e l a m a t e r i a l e l e d e b a z ă ş i m a t e r i i l e p r i m e

(a) Se furnizează informaţii cu privire la nomenclatura substanţei active, inclusiv denumirea internaţională nebrevetată (DIN), denumirea din Farmacopeea Europeană şi, după caz, denumirea(ile) chimică(e).

Se furnizează formula structurală, inclusiv stereochimia relativă şi absolută, structura moleculară şi masa moleculară relativă. Pentru produsele medicamentoase biotehnologice se furnizează, dacă e cazul, secvenţa schematică a aminoacizilor şi masa moleculară relativă.

Se furnizează o listă a proprietăţilor fizico-chimice şi a altor proprietăţi relevante ale substanţei active, inclusiv activitatea biologică pentru produsele medicamentoase biologice.

b) In sensul prezentei anexe, prin materiale de bază se înţeleg toate materialele din care se produce sau se extrage substanţa activă.

In cazul produselor medicamentoase biologice, materiale de bază înseamnă orice substanţă de origine biologică, cum ar fi microorganisme, organe şi ţesuturi de origine vegetală sau animală, celule sau fluide (inclusiv sînge sau plasmă) de origine umană sau animală şi construcţii celulare biotehnologice (substraturi celulare, indiferent dacă sunt recombinante sau nu, inclusiv celule primare).

Un produs medicamentos biologic reprezintă un produs a cărui substanţă activă este o substanţă biologică. O substanţă biologică reprezintă o substanţă produsă de o sursă biologică sau care este extrasă din aceasta, care pentru caracterizarea sa şi pentru determinarea calităţii sale necesită o combinaţie de analize fizico-chimice-biologice, împreună cu procesul de producţie şi controlul acesteia. Următoarele produse se consideră produse medicamentoase biologice: produsele medicamentoase imuno- logice şi produsele medicamentoase derivate din sînge uman şi din plasmă umană în sensul definiţiilor de la articolul 1 pct 4., respectiv pct. 10; produsele medicamentoase care se încadrează în domeniul de aplicare Regulamentul de stabilire a procedurii de autorizare şi supraveghere a produselor medicamentoase de uz uman produsele medicamentoase de terapie avansată definite în partea IV din prezenta anexă.

Celelalte substanţe utilizate pentru fabricarea sau extragerea substanţei(lor) active dar din care substanţa în cauză nu este derivată direct, cum ar fi reactivii, mediile de cultură, serul de embrion bovin, aditivii şi tampoanele utilizate în cromatografie etc., se consideră drept materii prime.

3.2.1.2. P r o c e s u l d e fa b r i c a ţ i e a s u b s t a n ţ e i ( l o r ) a c t i v e

(a) Descrierea procesului de fabricaţie a substanţei(lor) active reprezintă angajamentul solicitantului pentru fabricarea substanţei active. Pentru a descrie într-un mod adecvat procesul de fabricaţie şi controlul procesului, se furnizează informaţiile stabilite în indicaţiile publicate de Agenţie.

(b) Se enumeră toate materialele necesare pentru fabricarea substanţei(lor) active, identificîndu-se etapa în care se utilizează fiecare material în cadrul procesului.

Se furnizează informaţii cu privire la calitatea si controlul acestor materiale.

Se furnizează informaţii prin care se demonstrează că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

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

Se furnizează numele, adresa si responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanţilor, precum si fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociate fabricaţiei si realizării analizelor.

(b) Pentru produsele medicamentoase biologice se aplică următoarele cerinţe suplimentare.

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

In cazul în care se utilizează bănci de celule, se atestă păstrarea caracteristicilor celulare neschimbate la nivelul de reînsămînţare utilizat pentru fabricaţie si dincolo de acesta.

Materialele de însămînţare, băncile de celule, fondurile de ser si plasmă si alte materiale de origine biologică si materialele din care sunt derivate se analizează pentru determinarea agenţilor accidentali.

In cazul în care prezenţa unor agenţi accidentali, posibil patogeni, este inevitabilă, materialul corespunzător se utilizează numai în cazul în care prelucrarea ulterioară asigură eliminarea si/sau inactivarea acestora si acest lucru este validat.

După caz, fabricarea vaccinurilor se realizează cu un sistem de serii de însămînţare si bănci de celule stabilite. Pentru vaccinurile bacteriene si virale, se demonstrează caracteristicile agentului infecţios pe materialul de însămînţare. In afară de aceasta, pentru vaccinurile cu tulpini de microorganism atenuate, se demonstrează stabilitatea caracteristicilor de atenuare a microorganismului pe materialul de însămînţare; în cazul în care această dovadă nu este suficientă, caracteristicile de atenuare a microorganismului se demonstrează si în timpul producţiei.

Pentru produsele medicamentoase derivate din sînge sau plasmă umană, se descriu si se atestă cu documente originea, criteriile si metodele pentru colectarea, transportul si păstrarea materialului de bază în conformitate cu dispoziţiile prevăzute în partea III a prezentei anexe.

Se descriu instalaţiile si utilajele de fabricaţie.

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

(e) In cazul în care prezenţa unor agenţi accidentali, inclusiv şi patogeni, este inevitabilă, materialul corespunzător se utilizează numai în cazul în care prelucrarea ulterioară asigură eliminarea si/sau inactivarea acestora si acest lucru este validat în secţiunea care tratează subiectul evaluării securităţii virale.

(f) Se furnizează o descriere si o analiză a modificărilor importante aduse procesului de fabricaţie în timpul elaborării si/sau locului de fabricaţie a substanţei active.

3.2.1.3. C a r a c t e r i z a r e a s u b s t a n ţ e i ( l o r ) a c t i v e

Se furnizează date care pun în evidenţă structura si alte caracteristici ale substanţei(lor) active.

Se prezintă confirmarea structurii substanţei(lor) active pe baza oricăror metode fizico-chimice si/sau biologice, precum si informaţii referitoare la impurităţi.

3.2.1.4. C o n t r o l u l s u b s t a n ţ e i ( l o r ) a c t i v e

Se furnizează informaţii detaliate cu privire la specificaţiile utilizate pentru controlul de rutină al substanţei(lor) active, justificarea alegerii acestor specificaţii, metodele de analiză si validarea acestora.

Se prezintă rezultatele controalelor desfăsurate pe loturi individuale produse pe parcursul procesului de obţinere.

3.2.1.5. N o r m e s a u m a t e r i a l e d e r e fe r i n ţ ă

Preparatele de referinţă si normele pentru acestea se identifică si se descriu detaliat. După caz, se utilizează materialele de referinţă chimice si biologice din Farmacopeea Europeană.

3.2.1.6. R e c i p i e n t u l s i s i s t e m u l d e î n c h i d e r e a l s u b s t a n ţ e i a c t i v e

Se furnizează o descriere a recipientului si a sistemului/sistemelor de închidere a substanţei active.

3.1.2.7. S t a b i l i t a t e a s u b s t a n ţ e i ( l o r ) a c t i v e

(a) Se prezintă o scurtă descriere a tipurilor de studii realizate, protocoalelor utilizate si rezultatelor studiilor.

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

Se furnizează protocolul de stabilitate după autorizare si angajamentul cu privire la stabilitate.

3.2.2. Produsul medicamentos finit

3.2.2.1. D e s c r i e r e a s i c o m p o z i ţ i a p r o d u s u l u i m e d i c a - m e n t o s f i n i t

Se furnizează o descriere a produsului medicamentos finit si a compoziţiei acestuia. Informaţiile includ descrierea formei farmaceutice si a compoziţiei, cu toate componentele produsului medicamentos finit, cantitatea acestora per unitate, funcţia componentelor următoare:

— substanţa(le) activă(e);

— componenta(ele) excipienţilor, indiferent de natura lor sau de cantitatea utilizată, inclusiv coloranţi, conservanţi, adjuvanţi, stabilizatori, îngrosători, emulgatori, substanţe aromatice si aromatizante etc.;

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

— la aceste informaţii se adaugă şi date relevante referitoare la tipul de recipient si, după caz, la modul de închidere, împreună cu detalii ale dispozitivelor cu ajutorul cărora se utilizează sau se administrează produsul medicamentos si care se livrează împreună cu acesta.

„Terminologia uzuală" ce urmează să se utilizeze la descrierea componentelor produselor medicamentoase, reprezintă, prin derogare de la aplicarea celorlalte dispoziţii de la articolul 8 pct. 3 subp. 3):

— pentru substanţele care apar în Farmacopeea Europeană sau, altă farmacopeie de refeinţă, titlul principal al monografiei în cauză, cu trimitere la farmacopeea respectivă;

— pentru alte substanţe, denumirea internaţională nebrevetată (DIN) recomandată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, sau, în lipsa acestora, denumirea stiinţifică exactă; substanţele care nu au o denumire internaţională nebrevetată sau o denumire stiinţifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora si a materiilor prime din care sunt preparate, la care se adaugă, după caz, orice alte detalii relevante;

— pentru coloranţi, identificarea prin codul „E" stabilit pentru acestia reglememntările naţionale

Pentru a furniza „compoziţia cantitativă" a substanţelor active din produsele medicamentoase finite, în funcţie de forma farmaceutică în cauză, se precizează, pentru fiecare substanţă activă, masa sau numărul de unităţi de activitate biologică, fie pe doză standard fie pe unitate de masă sau volum.

Substanţele active prezente sub formă de compusi sau derivaţi se desemnează cantitativ cu ajutorul masei totale a acestora si, după caz, cu ajutorul masei entităţii sau entităţilor active ale moleculei.

Pentru produsele medicamentoase ce conţin o substanţă activă care face pentru prima dată obiectul unei cereri pentru obţinerea autorizaţiei de introducere pe piaţă în RM, datele cantitative cu privire la o substanţă activă care este o sare sau un hidrat se exprimă întotdeauna prin masa entităţii sau entităţilor active din moleculă.

Compoziţia cantitativă a tuturor produselor medicamentoase, autorizate ulterior în RM, se stabileste în acelasi mod pentru aceeasi substanţă activă.

Unităţile de activitate biologică se utilizează la substanţele care nu pot fi definite molecular. In cazul în care există o unitate internaţională de activitate biologică, definită de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, se utilizează aceasta. In cazul în care nu există o unitate internaţională definită, unităţile de activitate biologică se exprimă într-un mod care să ofere informaţii precise cu privire la activitatea substanţei prin utilizarea, după caz, a unităţilor din Farmacopeea Europeană.

3.2.2.2. D e z v o l t a r e a f a r m a c e u t i c ă

Prezentul capitol este consacrat informaţiilor cu privire la studiile de dezvoltare realizate pentru a stabili dacă forma dozării, reţeta de fabricaţie, procedeul de fabricaţie, sistemul de închidere a recipientului, atributele microbiologice şi instrucţiunile de utilizare sunt adecvate pentru utilizarea prevăzută specificată în dosarul de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă.

Studiile descrise în prezentul capitol sunt distincte de analizele de control de rutină realizate în conformitate cu specificaţiile. Se identifică şi se descriu parametrii critici ai reţetei de fabricaţie şi ai atributelor procesului care influenţează reproductibilitatea loturilor, performanţele medicamentului şi calitatea medicamentului. După caz, datele suplimentare coroboratoare se indică prin trimitere la capitolele relevante din modulul 4 (rapoartele studiilor non-clinice) şi din modulul 5 (rapoartele studiilor clinice) din dosarul de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă.

a) Se prezintă documente care să ateste compatibilitatea substanţei active cu excipienţii şi caracteristicile fizico-chimice esenţiale ale substanţei active care pot influenţa performanţa produsului finit sau compatibilitatea dintre diferitele substanţe în cazul produselor combinate.

b) Se prezintă documente care să ateste alegerea excipienţilor, în special cu privire la funcţiile şi concentraţia fiecăruia dintre aceştia.

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

d) Se justifică eventualele excese admisibile din reţeta(ele) de fabri¬caţie.

e) In ceea ce priveşte proprietăţile fizico-chimice şi biologice, se analizează şi se prezintă documente care să justifice toţi parametrii relevanţi pentru performanţa produsului finit.

f) Se indică selecţia şi optimizarea procesului de fabricaţie, precum şi diferenţele dintre procesul/procesele de fabricaţie utilizat(e) pentru a produce loturi clinice esenţiale şi procesul utilizat pentru fabricarea produsului medicamentos finit propus.

g) Se prezintă documente care să ateste caracterul corespunzător al recipientului şi al sistemului de închidere utilizate pentru păstrarea, transportul şi utilizarea produsului medicamentos finit. Se ia în considerare interacţiunea dintre produsul medicamentos şi ambalaj.

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

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

3.2.2.3. P r o c e s u l d e fa b r i c a ţ i e a p r o d u s u l u i m e d i c a m e n t o s f i n i t

(a) Descrierea metodei de fabricaţie care se anexează la cererea pentru obţinerea autorizaţiei de introducere pe piaţă, în conformitate cu articolul 8 pct. 3. subp. 4), se proiectează astfel încît să ofere o imagine corespunzătoare cu privire la natura operaţiilor utilizate.

In acest sens, descrierea include următoarele:

— menţionarea diferitelor etape de fabricaţie, inclusiv controalele procesului si criteriile de acceptare, astfel încît să se poată aprecia dacă procesele utilizate în fabricaţia formei farmaceutice respective ar fi putut să determine o modificare adversă a componentelor;

— pentru fabricaţia continuă, toate detaliile referitoare la măsurile de precauţie luate pentru asigurarea omogenităţii produsului finit;

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

— pentru produsele medicamentoase sterile, detalii cu privire la procesele de sterilizare si/sau procedeele aseptice utilizate;

— reţeta de fabricaţie detaliată a lotului.

Se furnizează numele, adresa si responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanţilor, si fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociată cu procesul de fabricare si testare.

(b) Se includ informaţii referitoare la analizele de control care ar putea fi realizate în etapele intermediare ale procesului de fabricaţie în vederea asigurării consecvenţei procesului de producţie.

Aceste analize sunt esenţiale pentru verificarea conformităţii produsului medicamentos cu formula, în cazul în care, în mod excepţional, solicitantul propune o metodă analitică pentru testarea produsului finit care nu include determinarea tuturor substanţelor active (sau a tuturor componentelor excipienţilor care îndeplinesc aceleasi condiţii ca substanţele active).

Acelasi lucru este valabil în situaţia în care controlul calităţii produsului finit depinde de analizele de control intermediar, în special în cazul în care produsul medicamentos este definit în principal prin metoda de preparare a acestuia.

c) Se furnizează descrierea, documentaţia si rezultatele studiilor de validare pentru etapele critice sau pentru studiile critice utilizate în procesul de fabricaţie.

3.2.2.4. C o n t r o l u l e x c i p i e n ţ i l o r

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

Coloranţii îndeplinesc, în toate cazurile, cerinţele reglememntărilor naţionale.

(b) Pentru fiecare excipient, se prezintă detaliat specificaţiile si justificările acestora. Procedurile analitice se descriu si se validează într-un mod detaliat.

(c) Se acordă o atenţie deosebită excipienţilor de origine umană sau animală.

(d) Excipienţi noi:

Pentru un excipient/excipienţii utilizat/utilizaţi pentru prima dată într-un produs medicamentos sau pe o cale de administrare nouă, se furnizează detalii complete cu privire la fabricaţie, caracterizare şi controale, cu trimiteri încrucişate la datele de securitate coroboratoare, atît non-clinice cît şi clinice, în conformitate cu formatul pentru substanţa activă descris anterior.

Se prezintă un document care conţine informaţiile chimice, farma-ceutice şi biologice detaliate. Formatul acestor informaţii respectă aceeaşi ordine pe care o respectă capitolul consacrat substanţei(lor) active din modulul 3.

Informaţiile despre un excipient nou/excipienţi noi se prezintă sub forma unui document autonom ce urmează formatul descris la punctele anterioare. In cazul în care solici¬tantul diferă de producătorul excipientului nou, documentul autonom menţionat anterior se pune la dispoziţia solicitantului spre a fi prezentat autorităţii competente.

Informaţii suplimentare despre studiile de toxicitate pentru exci- pientul nou se furnizează în modulul 4 al dosarului.

In modulul 5 se furnizează studii clinice.

3.2.2.5. C o n t r o l u l p r o d u s u l u i m e d i c a m e n t o s fi n i t

Pentru controlul produsului medicamentos finit, un lot de produs medicamentos finit conţine toate unităţile unei forme farmaceutice care s-au obţinut din aceeasi cantitate iniţială de material si au suferit aceeasi serie de operaţii în procesul de fabricaţie si/sau sterilizare sau, pentru un proces de producţie continuu, toate unităţile obţinute într-un termen dat.

Cu excepţia cazului în care există o justificare, abaterea maximă acceptabilă pentru conţinutul de substanţă activă din produsul finit este mai mică sau egală cu ± 5 % în momentul fabricaţiei.

Se furnizează informaţii detaliate cu privire la specificaţii (eliberare si termen de valabilitate), justificarea pentru alegerea acestora, metodele de analiză si validarea lor.

3.2.2.6. N o r m e s a u m a t e r i a l e d e r e f e r i n ţ ă

Se identifică si se descriu detaliat preparatele si normele de referinţă utilizate pentru testarea produsului medicamentos finit, în cazul în care nu s-au prezentat deja în secţiunea referitoare la substanţa activă.

3.2.2.7. R e c i p i e n t u l s i î n c h i d e r e a p r o d u s u l u i m e d i c a - m e n t o s f i n i t

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

Pentru ambalajele exterioare nefuncţionale, se furnizează numai o descriere succintă. Pentru ambalajele exterioare funcţionale, se furnizează informaţii suplimentare.

3.2.2.8. Stabilitatea produsului medicamentos finit

(a) se rezumă tipurile de studii realizate, protocoalele utilizate si rezultatele studiilor;

(b) se prezintă, rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, inclusiv informaţiile cu privire la metodele analitice utilizate pentru a genera datele si validarea acestor metode; pentru vaccinuri, după caz, se furnizează informaţii cu privire la stabilitatea cumulativă;

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

4. MODULUL 4: RAPOARTELE NONCLINICE

4.1. Formatul şi prezentarea

Planul general al modulului 4 este după cum urmează:

— Cuprins

— Rapoartele studiilor

— Farmacologie

— Farmacodinamică primară

— Farmacodinamică secundară

— Farmacologia securităţii

— Interacţiuni farmacodinamice

— Farmacocinetică

— Metode analitice si rapoarte de validare

— Absorbţie

— Distribuţie

— Metabolism

— Excreţie

— Interacţiuni farmacocinetice (non-clinice)

— Alte studii de farmacocinetică

— Toxicologie

— Toxicitatea la o singură doză

— Toxicitatea la doze repetate

— Genotoxicitatea

— In vitro

— In vivo (inclusiv evaluări de toxico-cinetică corobora- toare)

— Carcinogenitatea

— Studii pe termen lung

— Studii pe termen scurt sau mediu

— Alte studii

— Toxicitatea asupra reproducerii si dezvoltării

— Fertilitatea si dezvoltarea embrionară precoce

— Dezvoltarea embrio-fetală

— Dezvoltarea prenatală si postnatală

— Studiile în care puii (animale tinere) se tratează si se evaluează suplimentar

— Toleranţa locală

— Alte studii de toxicitate

— Antigenitatea

— Imunotoxicitatea

— Studiile mecaniciste

— Dependenţa

— Metaboliţii

— Impurităţile

— Altele — Bibliografia

4.2. Cuprins: principiile şi cerinţele fundamentale

Se acordă o atenţie deosebită următoarelor elemente selectate:

1. Testele toxicologice si farmacologice indică:

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

(b) proprietăţile farmacologice ale produsului, atît în relaţie calitativă cît si cantitativă cu utilizarea propusă la oameni. Toate rezultatele trebuie să fie viabile si să aibă aplicabilitate generală. După caz, se utilizează metode matematice si statistice pentru conceperea metodelor experimentale si pentru evaluarea rezultatelor.

Se oferă clinicienilor informaţii cu privire la potenţialul terapeutic si toxicologic al produsului.

2. după caz, solicitantul justifică programul de testare efectuat pentru fiecare produs în parte şi anume pentru produsele medicamentoase biologice, imunologice si produsele medicamentoase derivate din sînge uman sau plasmă umană, La stabilirea programului de testare, se iau în considerare următoarele:

toate testele care necesită administrarea repetată a produsului se elaborează luîndu-se în considerare posibilitatea formării de anticorpi si a efectelor interferenţei acestora;

se iau în considerare examinarea funcţiei de reproducere, a toxicităţii embrionare/fetale si perinatale, a potenţialului mutagen si a potenţialului cancerigen. In cazul în care sunt incriminate alte componente decît substanţa(ele) activă(e), validarea eliminării acestora înlocuieşte studiul după caz.

3. Se studiază toxicologia si farmacocinetica unui excipient utilizat pentru prima dată în domeniul produselor farmaceutice.

4. In cazul în care există posibilitatea unei degradări considerabile în timpul păstrării produsului medicamentos, se ia în considerare toxicologia produselor de degradare.

4.2.1. Farmacologie

Studiul de farmacologie se efectuează două linii distincte de abordare.

— In primul rînd, acţiunile legate de utilizarea terapeutică se analizează si se descriu detaliat. In cazul în care este posibil, se utilizează teste recunoscute si validate, atît in vivo cît si in vitro. Tehnicile experimentale noi se descriu detaliat, astfel încît să permită reproducerea acestora. Rezultatele se exprimă sub formă cantitativă, utilizînd, după caz, curbele doză-efect, curbele timp-efect.

După caz, se fac comparaţii cu o substanţă sau cu substanţe cu o acţiune terapeutică similară.

— In al doilea rînd, solicitantul analizează efectele farmacodinamice potenţiale indezirabile ale substanţei asupra funcţiilor fiziologice. Aceste analize se realizează la doze în intervalul terapeutic anticipat si peste acesta. Se descriu detaliat metodele experimentale, cu excepţia cazului în care acestea sunt metode standard, astfel încît să fie posibilă reproducerea acestora, iar cercetătorul stabileşte validitatea acestora. In cazul în care există suspiciuni cu privire la modificările răspunsurilor care rezultă în urma administrării repetate a substanţei, acestea se studiază.

Pentru interacţiunea farmacodinamică a produselor medicamentoase, premisele farmacologice sau indicaţiile efectului terapeutic pot sugera teste pentru combinaţiile de substanţe active. In primul caz, studiul farmacodinamic evidenţiază acele interacţiuni care ar putea crea o combinaţie valoroasă în întrebuinţarea terapeutică. In al doilea caz, în cazul în care justificarea stiinţifică a combinaţiei se obţine prin experimentare terapeutică, studiul stabileste dacă este posibilă demonstrarea efectelor anticipate ale combinaţiei pe animale si se cercetează, cel puţin, importanţa oricăror efecte colaterale.

4.2.2. Farmacocinetică

Farmacocinetica reprezintă studiul traseului substanţei active si al meta- boliţilor acesteia în interiorul organismului si cuprinde studiul absorbţiei, distribuţiei, metabolismului (biotransformării) si excretării substanţelor respective.

Studiul acestor faze diferite se realizează în principal prin metode fizice, chimice sau eventual biologice, precum si prin observarea activităţii farmacodinamice normale a substanţei în cauză.

Informaţiile referitoare la distribuţie si eliminare sunt necesare în toate situaţiile în care aceste date sunt indispensabile pentru determinarea dozajului la oameni si pentru substanţele chemoterapeutice (antibiotice etc.) si substanţele a căror întrebuinţare depinde de efectele lor nefar- macodinamice.

După caz, se realizează studii in vitro, cu avantajul utilizării de material uman în scopul comparării cu elemente de origine animală (adică fixare proteică, metabolism, interacţiune între produse medicamentoase).

Este necesar studiul farmacocinetic al tuturor substanţelor active din punct de vedere farmacologic. Pentru combinaţiile noi de substanţe cunoscute, care au fost studiate în conformitate cu dispoziţiile prezentei directive, s-ar putea să nu fie necesare studii farmacocinetice, în cazul în care testele de toxicitate si experimentarea terapeutică justifică omiterea acestora.

Programul farmacocinetic se concepe astfel încît să permită compararea si extrapolarea dintre animal si uman.

4.2.3. Toxicologie

(a) Toxicitatea la doză unică

Un test de toxicitate la doză unică înseamnă un studiu calitativ si cantitativ al reacţiilor toxice care pot să apară în urma unei singure administrări a substanţei sau substanţelor active conţinute în produsul medicamentos în cauză, în proporţia si starea fizico-chimică în care sunt prezente în produsul efectiv.

Testul de toxicitate la doză unică trebuie să se realizeze în conformitate cu indicaţiile relevante publicate de Agenţie.

(b) Toxicitatea la doze repetate

Scopul testelor de toxicitate la doze repetate este evidenţierea modificărilor fiziologice si/sau anatomopatologice induse de administrarea repetată a substanţei active sau a unei combinaţii de substanţe active studiate si determinarea relaţiei dintre modificările respective si dozele administrate.

Se realizează teste: unul pe termen scurt, care durează între două si patru săptămîni, si altul pe termen lung. Durata celui din urmă depinde de condiţiile utilizării clinice. Scopul acestuia este descrierea efectelor indezirabile potenţiale cărora li se acordă atenţie în cadrul studiilor clinice. Durata este definită în indicaţiile relevante publicate de Agenţie.

(c) Genotoxicitatea

Studiul potenţialului mutagen si clastogen are ca scop evidenţierea modificărilor pe care le poate provoca o substanţă în materialul genetic al indivizilor sau celulelor. Substanţele mutagene pot prezenta un risc pentru sănătate, dat fiind faptul că expunerea la un mutagen presupune riscul cauzării mutaţiei liniei germinale, cu posibilitatea disfuncţiilor mostenite, precum si riscul mutaţiilor somatice, inclusiv al celor care conduc la apariţia cancerului.

Pentru substanţele noi se efectuează studiul potenţialului mutagen si clastogen în vederea evidenţierii modificărilor pe care le poate provoca o substanţă în materialul genetic al indivizilor sau celulelor.

(d) Carcinogenitatea

Sunt necesare teste care să evidenţieze efectele carcinogene:

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

3. Nu sunt necesare studiile pe compusii a căror genotoxicitate este neechivocă, dat fiind faptul că se presupune că acestia sunt carcinogeni transspecii, care prezintă un risc pentru oameni. Atunci cînd un asemenea produs medicamentos este destinat administrării cronice la oameni, după caz, se efectuează un studiu cronic pentru a decela efectele tumorigene precoce.

(e) Toxicitatea asupra reproducerii si dezvoltării

Studierea posibilei încetări a funcţiei reproductive masculine sau feminine, precum si efectele nocive asupra descendenţilor se realizează prin intermediul unor teste corespunzătoare.

Aceste teste cuprind studii ale efectelor asupra funcţiei reproductive a masculilor sau femelelor adulte, studii ale efectelor toxice si teratogene la toate stadiile de dezvoltare de la concepţie la maturitatea sexuală, precum si al efectelor latente, în cazul în care produsul medicamentos studiat s-a administrat femelei în timpul sarcinii.

Omiterea acestor teste se justifică.

In funcţie de utilizarea indicată a produsului medicamentos, după caz, se justifică studiile suplimentare privind dezvoltarea în cazul administrării produsului medicamentos la descendenţi.

Studiile de toxicitate embrionară/fetală se realizează, de regulă, pe două specii de mamifere, dintre care una trebuie să nu fie de rozătoare. Studiile perinatale şi postnatale se efectuează cel puţin la o specie. In cazul în care se cunoaşte că metabolismul unui produs medicamentos la o anumită specie este similar cu cel de la om, se include specia respectivă. De asemenea, se include una dintre speciile utilizate la studiile de toxicitate la doze repetate.

La elaborarea testelor, se iindică stadiul cunoştinţelor ştiinţifice în momentul depunerii cererii.

(f) Toleranţă locală

Studiile de toleranţă locală au ca scop determinarea tolerării produselor medicamentoase (atît a substanţelor active cît şi a excipienţilor) în acele zone din organism care pot veni în contact cu produsul medicamentos ca urmare a administrării acestuia în utilizarea clinică.

Strategia de testare se stabileşte astfel încît să fie posibilă distingerea efectelor mecanice ale administrării sau ale acţiunilor fizico-chimice pure ale produsului de cele toxicologice sau farmacodinamice.

Testele de toleranţă locală se realizează în cazul în care preparatul a fost elaborat pentru uz uman, utilizîndu-se vehiculul si/sau excipienţii în tratamentul lotului/loturilor martor. Ori de cîte ori este necesar, se includ substanţe martor pozitive/de referinţă.

Conceptul testelor de toleranţă locală (alegerea speciilor, durata, frecvenţa si calea de administrare, dozele) depinde de problema analizată si de condiţiile propuse pentru administrare în utilizarea clinică. După caz, se realizează reversibilitatea leziunilor locale.

Studiile pe animale după caz, se înlocuiesc cu teste in vitro validate, cu condiţia ca rezultatele testelor să fie de o calitate şi o utilitate comparabilă pentru scopul evaluării securităţii.

Pentru substanţele chimice aplicate pe piele (exemplu dermice, rectale, vaginale), potenţialul de sensibilizare se evaluează cel puţin într-unul dintre sistemele de testare disponibile obisnuite (studiul pe cobai sau studiul pe ganglionul limfatic local).

MODULUL 5: RAPOARTELE STUDIILOR CLINICE

5.1. Formatul şi prezentarea

Planul general al modulului 5 este după cum urmează:

— Cuprinsul rapoartelor studiilor clinice

— Enumerarea sub formă de tabele a tuturor studiilor clinice

— Rapoartele studiilor clinice

— Rapoartele studiilor biofarmaceutice

— Rapoartele studiilor de biodisponibilitate

— Rapoartele studiilor de biodisponibilitate si bioechivalenţă

— Raportul studiului de corelare in vitro - in vivo

— Rapoartele metodelor bioanalitice si analitice

— Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizînd biomateriale umane

— Rapoartele studiilor asupra fixării proteinelor în plasmă

— Rapoartele studiilor metabolismului si interacţiunii hepatice

— Rapoartele studiilor care utilizează alte biomateriale umane

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică si de toleranţă iniţială la subiecţii sănătosi

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică si de toleranţă iniţială la pacienţi

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor intrinseci

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică a factorilor extrinseci

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică la populaţie

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică si de farmacocinetică/farmacodinamică la subiecţii sănătosi

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică si de farmacocine- tică/farmacodinamică la pacienţi

— Rapoartele studiilor de eficacitate si securitate

— Rapoartele de studiu ale studiilor clinice controlate referitoare la indicaţia invocată

— Rapoartele studiilor clinice necontrolate

— Rapoartele analizelor datelor obţinute în cadrul mai multor studii, inclusiv analize integrate oficiale, metaanalize şi analize de legătură

— Alte rapoarte de studiu

— Rapoartele experienţei după introducerea pe piaţă

— Bibliografie

5.2. Cuprins: principiile şi cerinţele fundamentale

Se acordă o atenţie deosebită următoarelor elemente selectate.

(a) Informaţiile clinice ce urmează să fie prezentate în conformitate cu articolul 8 pct. 3 subp. 9) şi articolul 10 pct. 1. asigură posibilitatea evaluării suficient de bine fondate şi valabile din punct de vedere ştiinţific a îndeplinirii, de către produsul medicamentos, a criteriilor care reglementează acordarea autorizaţiei de introducere pe piaţă. In consecinţă, o cerinţă fundamentală este prezentarea tuturor studiilor clinice, atît a celor favorabile cît şi a celor nefavorabile.

b) Studiile clinice se precedează întotdeauna de teste farmacologice şi toxicologice, realizate pe animale în conformitate cu dispoziţiile din modulul 4 din prezenta anexă. Cercetătorul ia în considerare concluziile studiilor farmacologice şi toxicologice şi, prin urmare, solicitantul oferă ghidul cercetătorului, care conţine toate informaţiile relevante cunoscute înainte de iniţierea unui studiu clinic, inclusiv date chimice, farmaceutice şi biologice, date toxicologice, de farmacocinetică şi de farmacodinamică, obţinute pe animale, precum şi rezultatele studiilor clinice anterioare, cu date adecvate pentru a justifica natura, amploarea şi durata studiului propus; rapoartele farmacologice şi toxicologice se prezintă la cerere.

Pentru materialele de origine umană sau animală, se utilizează toate mijloacele disponibile pentru asigurarea securităţii, referitoare la transmiterea agenţilor infecţioşi patogeni, înainte de începerea studiului.

c) Titularii autorizaţiilor de introducere pe piaţă asigură ca documentele referitoare la studiile clinice esenţiale (inclusiv foile de observaţii clinice), altele decît fişele medicale ale subiecţilor, să fie păstrate de către proprietarii datelor:

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

— sau cel puţin doi ani după acordarea ultimei autorizaţii de intro-ducere pe piaţă în RM şi în cazurile în care nu există cereri de introducere pe piaţă depuse sau urmînd să fie depuse în RM;

— sau timp de cel puţin doi ani după întreruperea oficială a dezvoltării clinice a produsului experimental.

Fişele medicale ale pacienţilor se păstrează în conformitate cu legislaţia în vigoare şi în conformitate cu termenul maxim admis de spitalul, instituţia publică sau clinica privată în cauză.

Cu toate acestea, documentele se reţin pe o perioadă mai lungă de timp, în cazul în care acest lucru este necesar în virtutea cerinţelor reglementare aplicabile sau de comun acord cu sponsorul. Sponsorul informează spitalul, instituţia sau clinica cu privire la momentul în care nu mai este necesară reţinerea acestor documente.

Sponsorul sau alt posesor de date păstrează, în întregime, pe perioada autorizării produsului, orice altă documentaţie referitoare la studiu.

Această documentaţie cuprinde:

• protocolul care include justificarea, obiectivele, modelul statistic si metodologia studiului, cu condiţiile în care se realizează si se gestionează acesta si detaliile referitoare la produsul studiat, produsul medicamentos de referinţă si/sau placebo utilizat;

• procedurile de exploatare standard; toate avizele în scris asupra protocolului si procedurilor; brosura cercetătorului;

• foile de observaţie clinică pentru fiecare subiect inclus în studiu;

• raportul final;

• certificatul/certificatele de audit, în cazul în care există.

Sponsorul sau posesorul ulterior păstrează raportul final cinci ani după ce produsul medicamentos nu mai este autorizat.

In plus, pentru studiile realizate în RM, titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă asigură ca documentaţia în conformitate cu prevederile regulilor puentru buna practica în studiu clinic (GCP) si pentru a aplica indicaţiile detaliate.

Se prezintă documente în sprijinul oricărei modificări privind posesia datelor.

Toate datele si documentele se pun la dispoziţia autorităţilor relevante, la cererea acestora.

(d) Informaţiile referitoare la fiecare studiu clinic se prezintă detaliat pentru a permite o apreciere obiectivă, după cum urmează:

— protocolul include justificarea, obiectivele, modelul statistic si metodologia studiului, cu condiţiile în care se realizează si se gestionează acesta si detaliile referitoare la produsul medicamentos cercetat utilizat;

— certificatul/certificatele de audit, în cazul în care există;

— lista cercetătorilor cu numele, adresa, funcţiile, calificările si responsabilităţile clinice ale fiecăruia dintre ei, condiţiile în care s-a realizat studiul si ansamblul de informaţii cu privire la fiecare pacient în parte, care cuprind foile de observaţie clinică pentru fiecare subiect inclus în studiu;

— raportul final, semnat de cercetător si, pentru studiile realizate în mai multe centre, de toţi cercetătorii sau cercetătorii coordonatori (principali).

(e) Informaţiile referitoare la studiile clinice menţionate anterior se prezintă Agenţiei. Cu toate acestea, cu acordul Agenţiei, solicitantul poate să omită o parte din aceste informaţii. Documentaţia completă se prezintă imediat, la cerere.

Cercetătorul exprimă, în concluziile sale cu privire la datele experimentale, un aviz cu privire la securitatea produsului în condiţii normale de utilizare, toleranţa faţă de produs, eficacitatea acestuia si orice informaţii utile referitoare la indicaţii si contraindicaţii, dozare si durata medie a tratamentului, precum si orice precauţii speciale care se iau în timpul tratamentului, precum si simptomele clinice ale supradozării. La raportarea rezultatelor unui studiu efectuat în mai multe centre, cercetătorul principal exprimă, în concluziile sale, o părere cu privire la securitatea si eficacitatea produsului medicamentos cercetat, în numele tuturor centrelor.

(f) Se face un sumar al observaţiilor clinice pentru fiecare studiu, în care se indică următoarele:

1. numărul si sexul subiecţilor trataţi;

2. selecţia si distribuţia pe vîrste a grupelor de pacienţi cercetaţi si testele comparative;

3. numărul pacienţilor retrasi prematur din studiu si motivele acestei retrageri;

4. în cazul în care s-au realizat studii controlate în condiţiile menţionate anterior, dacă grupul martor:

— nu a primit tratament;

— a primit un placebo;

— a primit un alt produs medicamentos cu efect cunoscut;

— a primit alt tratament decît terapia cu produse medicamentoase;

5. frecvenţa reacţiilor adverse observate;

6. detalii referitoare la pacienţii pentru care ar putea exista un risc sporit, de exemplu persoanele în vîrstă, copiii, femeile în timpul sarcinii sau menstruaţiei, sau a căror stare fiziologică sau patologică necesită o atenţie deosebită;

7. parametrii sau criteriile de evaluare a eficacităţii si rezultatele interpretate în funcţie de acesti parametri;

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

(g) In afară de aceasta, cercetătorul prezintă întotdeauna observaţiile sale cu privire la:

1. orice semne de obisnuinţă, dependenţă sau dificultate de dezobisnuire a pacienţilor de produsul medicamentos în cauză;

2. orice interacţiuni cu alte produse medicamentoase administrate concomitent, care au fost observate;

3. criteriile care determină excluderea anumitor pacienţi din studiu;

4. eventualele decese care survin pe parcursul studiului sau în perioada de urmărire.

h)Informaţiile referitoare la o nouă combinaţie de substanţe medicamentoase asigură identicitatea cu cele necesare pentru produsele medicamentoase noi, precum si securitatea si eficacitatea combinaţiei.

(i)Omiterea totală sau parţială a datelor se explică. In cazul în care în timpul studiului se obţin rezultate neasteptate, se realizează alte teste toxicologice si farmacologice preclinice, care se analizează ulterior.

(j) In cazul în care produsul medicamentos este destinat pentru o administrare pe termen lung, se oferă detalii cu privire la orice modificare a acţiunii farmacologice în urma administrării repetate, precum si a stabilirii unui dozaj pe termen lung.

5.2.1. Rapoartele studiilor biofarmaceutice

Se furnizează rapoartele studiilor biofarmaceutice, rapoartele studiilor comparative de biodisponibilitate si bioechivalenţă, rapoartele cu privire la corelaţia in vitrosi in vivosi metodele bioanalitice si analitice.

In afară de aceasta, după caz, se realizează o evaluare a biodisponibi- lităţii, în cazul în care este necesară demonstrarea bioechivalenţei produselor medicamentoase menţionate la articolul 10 pct. 1. subp. 1).

5.2.2.Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizînd biomateriale umane

In sensul prezentei anexe, biomateriale umane înseamnă orice proteine, celule, ţesuturi, si materiale asociate derivate din surse umane care se utilizează in vitro sau ex vivo pentru a evalua proprietăţile farmacocinetice ale substanţelor medicamentoase.

In această privinţă, se furnizează rapoarte ale studiului privind fixarea proteinelor din plasmă, ale studiilor interacţiunii metabolismului hepatic si substanţelor active si ale studiilor care utilizează alte biomateriale umane.

5.2.3. Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om

a) Se descriu următoarele caracteristici farmacocinetice:

• absorbţia (viteza si intensitatea);

• distribuţia;

• metabolismul;

• excreţia.

Se descriu aspectele clinice importante, care includ implicarea datelor cinetice în elaborarea schemei pentru administrarea medica¬mentului, în special pentru pacienţii cu risc, si diferenţele dintre om si speciile de animale utilizate în studiile preclinice.

In afară de studiile farmacocinetice standard cu probe multiple, analizele farmacocinetice ale populaţiei pe baza colectării prin sondaj de probe pe parcursul studiilor clinice, de asemenea, abordează şi aspecte legate de contribuţiile factorilor intrinseci si extrinseci la variabilitatea relaţiei doză-răspuns farmacocinetic. Se furnizează rapoarte ale studiilor farmacocinetice si de toleranţă iniţială la subiecţii sănătosi si la pacienţi, rapoarte ale studiilor farmacocinetice care să evalueze efectele factorilor intrinseci si extrinseci si rapoarte ale studiilor farmacocinetice pe populaţie.

b)In cazul în care produsul medicamentos urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte produse medicamentoase, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acţiunii farma¬cologice.

Se studiază interacţiunile farmacocinetice dintre substanţa activă si alte produse sau substanţe medicamentoase.

5.2.5. Rapoartele studiilor de farmacodinamică la om

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

— relaţia doză - răspuns si evoluţia acesteia de-a lungul timpului;

— justificarea dozelor si a condiţiilor de administrare;

— modul de acţiune, în cazul în care este posibil.

Se descrie acţiunea farmacodinamică care nu are legătură cu efica-citatea.

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

b)In cazul în care produsul medicamentos urmează, în mod normal, să se administreze concomitent cu alte produse medicamentoase, se furnizează detalii cu privire la testele de administrare comună, efectuate pentru a demonstra modificarea posibilă a acţiunii farma¬cologice.

Se studiază interacţiunile farmacodinamice dintre substanţa activă si alte produse sau substanţe medicamentoase.

5.2.5. Rapoartele studiilor de eficacitate si securitate

5.2.5.1. R a p o a r t e l e s t u d i i l o r c l i n i c e c o n t r o l a t e r e f e r i t o a r e l a i n d i c a ţ i a i n v o c a t ă

Studiile clinice se realizează sub formă de „studii clinice controlate" si, în cazul în care este posibil, aleatorii si, după caz, în raport cu un placebo si în raport cu un produs medicamentos bine stabilit si cu valoare terapeutică demonstrată; orice altă schemă se motivează. Tratamentul grupelor martor variază de la caz la caz si depinde, de asemenea, de considerente etice si de domeniul terapeutic; astfel, după caz, se compară eficacitatea unui produs medicamentos nou cu cea a unui produs medicamentos stabilit, cu o valoare terapeutică dovedită, decît cu efectul unui placebo.

1. In special în studiile în care efectul produsului nu se poate măsura în mod obiectiv, se asigură evitarea erorilor, prin metode de randomizare si testele oarbe.

2. Protocolul examenului clinic include o descriere amănunţită a metodelor statistice ce urmează să fie utilizate, numărul si motivele includerii pacienţilor (inclusiv o estimare a semnificaţiei studiului), importanţa acordată si o descriere a unităţii statistice.

Se documentează metodele luate pentru evitarea erorilor, în special metodele de randomizare.

Includerea unui nr mare de subiecţi într-un studiu nu este suficient pentru asigurarea unui studiu controlat corespun¬zător.

Datele referitoare la securitate se revizuiesc luîndu-se în considerare ghidurile publicate de UE, acordîndu-se o atenţie deosebită evenimentelor care conduc la modificări ale dozei sau necesitatea medicaţiei concomitente, efectelor negative grave, evenimentelor care conduc la retragere si deceselor.

Se identifică eventualii pacienţi sau grupe de pacienţi care prezintă un nivel ridicat de risc, acordîndu-se o atenţie deosebită pacienţilor potenţial vulnerabili care ar putea fi prezenţi în număr redus, de exemplu copii, femei însărcinate, persoane de vîrsta a treia fragile, persoane cu anormalităţi evidente ale metabolismului sau excreţiei etc.

Se descrie implicaţia evaluării securităţii pentru posibilele utilizări ale produsului medicamentos.

5.2.5.2. R a p o a r t e l e s t u d i i l o r c l i n i c e n e c o n t r o l a t e , r a p o a r t e l e a n a l i z e l o r d a t e l o r o b ţ i n u t e î n c a d r u l m a i m u l t o r s t u d i i s i r a p o a r t e l e a l t o r s t u d i i c l i n i c e

Se furnizează rapoartele menţionate.

5.2.6. Rapoarte ale experienţei după introducerea pe piaţă

In cazul în care produsul medicamentos este autorizat deja în alte ţări, se furnizează informaţii cu privire la reacţiile adverse ale produsului medicamentos în cauză si ale produselor medicamentoase ce conţin aceeasi substanţă activă/aceleasi substanţe active, în cazul în care este posibil, în funcţie de ratele utilizării produsului.

5.2.7. Foile de observaţie clinică si listele individuale ale pacienţilor

In cazul în care se furnizează în conformitate cu indicaţiile relevante publicate de către AMDM, foile de observaţie clinică si listele indi¬viduale ale pacienţilor se furnizează si se prezintă în aceeasi ordine ca rapoartele studiilor clinice si se indexează după studiu.

PARTEA II

DOSARELE STANDARDIZATE PENTRU AUTORIZAŢIA DE INTRODUCERE PE PIAŢĂ ŞI CERINŢELE SPECIFICE

Anumite produse medicamentoase prezintă caracteristici specifice de o asemenea natură încît toate cerinţele dosarului de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă stabilite în partea I a prezentei anexe trebuie adaptate. Pentru a lua în considerare aceste situaţii particulare, solicitanţii respectă o prezentare adaptată a dosarului.

I. UTILIZAREA MEDICALĂ BINE STABILITĂ

Pentru produsele medicamentoase a(le) căror substanţă(e) activă(e) are/au o „utilizare medicală bine stabilită" în conformitate cu articolul 10 pct. 1. cu o eficacitate cunoscută si un grad acceptabil de securitate, se aplică regulile specifice prezentate în continuare.

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

Pentru modulele 4 si 5, se descriu, printr-o bibliografie stiinţifică detaliată, caracteristicile non-clinice si clinice.

Pentru a demonstra utilizarea medicală bine stabilită, se aplică urmă¬toarele reguli specifice:

a) Factorii care trebuie luaţi în considerare pentru a stabili utilizarea medicală bine stabilită a componentelor produselor medica¬mentoase sunt:

• perioada în care s-a utilizat substanţa;

• aspectele cantitative ale utilizării substanţei;

• gradul de interes stiinţific faţă de utilizarea substanţei (reflectat în literatura stiinţifică de specialitate publicată) si

• coerenţa evaluărilor stiinţifice.

Este posibil să fie necesare termene diferite pentru definirea „utilizării bine stabilite" a diferitelor substanţe. Cu toate acestea, în orice caz, termenul necesar pentru definirea „utilizării bine stabilite" a unei componente dintr-un produs medicamentos nu trebuie să fie mai mic de un deceniu de la prima utilizare sistematică si documentată a substanţei în cauză ca produs medicamentos în RM sau UE

b)Documentaţia prezentată de solicitant cuprinde toate aspectele evaluării securităţii si/sau eficacităţii si include sau face trimitere la o recenzie a literaturii de specia¬litate, luînd în considerare studiile realizate înainte si după intro¬ducerea pe piaţă si literatura stiinţifică publicată, referitoare la studii, sub formă de studii epidemiologice, în special studii epide¬miologice comparative. Se comunică toată documentaţia, atît cea favorabilă cît si cea nefavorabilă.

In ceea ce priveste dispoziţiile referitoare la „utilizarea bine stabilită", nu numai datele referitoare la teste si studii, dar si „trimiterea bibliografică" la alte surse de dovezi, serveşte drept o dovadă valabilă a securităţii si eficacităţii unui produs, în cazul în care o cerere explică si justifică utilizarea acestor surse de informaţie.

c)Se acordă o atenţie deosebită informaţiilor care lipsesc si se justifică posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de securitate si/sau eficacitate, în lipsa anumitor studii.

d)Sumarele detaliate non-clinice si clinice explică relevanţa datelor prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul prevăzut pentru introducerea pe piaţă. Se stabileşte cazul în care produsul studiat se poate considera ca fiind similar cu produsul pentru care se va acorda autorizaţia de introducere pe piaţă, în ciuda diferenţelor existente.

e)Solicitantul acordă o atenţie deosebită experienţei după introducerea pe piaţă pentru alte produse care conţin aceleasi componente.

2.PRODUSELE MEDICAMENTOASE ÎN ESENŢĂ SIMILARE

(a) Cererile în baza articolului 10 pct. 1.(produse similare în esenţă) conţin datele prevăzute în modulele 1, 2 si 3 din partea I a prezentei anexe, cu condiţia ca solicitantul să fi primit aprobarea titularului autorizaţiei originale de introducere pe piaţă în vederea trimiterilor încrucisate la conţinutul modulelor 4 si 5 ale acestuia.

b)Cererile în baza articolului 10 pct. 1.(produse similare în esenţă, respectiv produse generice) conţin datele prevăzute în modulele 1, 2 si 3 din partea I a prezentei anexe, împreună cu datele referitoare la biodisponibilitate si bioechivalenţă cu produsul medicamentos original, cu condiţia ca acesta din urmă să nu fie un produs medicamentos biologic (a se vedea partea II, punctul 4, Produse medicamentoase biologice similare).

Pentru aceste produse, sumarele detaliate/sumarele non-clinice/clinice acordă o atenţie deosebită următoarelor elemente:

— motivele pentru care se invocă similaritatea esenţială;

— un sumar al impurităţilor prezente în loturile de substanţă(e) acti- vă(e), precum si al impurităţilor din produsul medicamentos finit (si, după caz, al produselor de descompunere rezultate în timpul depozitării) propus spre utilizare în produsul ce urmează să se introducă pe piaţă, alături de o evaluare a acestor impurităţi;

— o evaluare a studiilor de bioechivalenţă sau o prezentare a motivelor pentru care nu s-au realizat studii cu privire la indicaţia referitoare la „investigarea biodisponibilităţii si bioechivalenţei";

— o actualizare a literaturii de specialitate publicate, relevante pentru substanţă si pentru cererea de faţă. Este acceptabilă adnotarea în acest scop a articolelor din revistele specializate;

— fiecare afirmaţie din sumarul caracteristicilor produsului care nu se cunoaste sau nu se poate deduce din proprietăţile produsului medi¬camentos si/sau ale grupului terapeutic al acestuia, se analizează în sumarele detaliate/sumare si coroborată cu literatura de specia¬litate publicată si/sau cu studii suplimentare;

— după caz, în cazul în care un solicitant invocă similaritatea esenţială, acesta trebuie să furnizeze date suplimentare care să demonstreze echivalenţa proprietăţilor de securitate si eficacitate ale diferitelor săruri, esteri sau derivaţi ale/ai unei substanţe active autorizate.

3. DATELE SUPLIMENTARE NECESARE ÎN SITUAŢII SPECIFICE

In cazul în care substanţa activă a unui produs medicamentos similar în esenţă conţine aceeasi fracţiune terapeutică pe care o conţine produsul original autorizat asociată cu o sare diferită/un complex esteric/un derivat diferit, se prezintă dovezi că nu are loc nici o schimbare a farmacocineticii fracţiunii, a farmacodinamicii si/sau a toxicităţii care ar putea modifica profilul securităţii/eficacităţii. In caz contrar, această asociaţie se consideră drept o substanţă activă nouă.

In cazul în care produsul medicamentos este destinat unei utilizări terapeutice diferite sau este prezentat într-o formă farmaceutică diferită sau urmează să fie administrat pe căi diferite sau în doze diferite sau cu o posologie diferită, se prezintă rezultatele testelor toxicologice si farmacologice si/sau ale studiilor clinice corespunzătoare.

4. PRODUSE MEDICAMENTOASE BIOLOGICE ÎN ESENŢĂ SIMILARE

Dispoziţiile de la articolul 10 pct. 1. ar putea să nu fie suficiente în cazul produselor medicamentoase biologice. In cazul în care informaţiile necesare pentru produsele similare în esenţă (produse generice) nu permit demonstrarea naturii similare a două produse medicamentoase biologice, se furnizează date suplimentare, în special profilul toxicologic si clinic.

In cazul în care un produs medicamentos, în conformitate cu definiţia din partea I punctul 3.2 din prezenta anexă, care se referă la un produs medicamentos original pentru care s-a acordat autorizaţie de introducere pe piaţă în RM, se prezintă în vederea obţinerii unei autorizaţii de introducere pe piaţă de către un solicitant independent după data de expirare a perioadei de protecţie a datelor, se aplică procedura prezentată în continuare.

— Informaţiile care urmează să se furnizeze nu se limitează la modulele 1, 2 si 3 (date biologice, chimice si farmaceutice), completate cu date referitoare la bioechivalenţă si biodisponibilitate. Tipul si cantitatea datelor suplimentare (adică date toxicologice si alte date non-clinice si clinice corespunzătoare) se stabilesc de la caz la caz, în conformitate cu indicaţiile relevante.

— Datorită diversităţii produselor medicamentoase biologice, Agenţia impune necesitatea studiilor identificate prevăzute în modulele 4 si 5, care să ia în considerare caracteristicile specifice ale fiecărui produs medicamentos în parte.

Principiile generale care urmează să se aplice se stabilesc într-o indicaţie care ia în considerare caracteristicile produsului medicamentos biologic în cauză, publicată de Agenţia. In cazul în care produsul medicamentos autorizat iniţial are mai mult de o singură indicaţie, eficacitatea si securitatea produsului medicamentos a cărui similaritate se invocă se justifică sau, în cazul în care este necesar, se demonstrează separat pentru fiecare dintre indicaţiile invocate.

5.PRODUSELE MEDICAMENTOASE CU COMBINAŢIE FIXĂ

Cererile în temeiul articolului 10 pct. 1.se referă la produsele medicamentoase noi compuse din cel puţin două substanţe active care nu au fost autorizate anterior ca produs medicamentos cu combinaţie fixă.

Pentru aceste cereri, se depune un dosar complet (modulele 1 - 5) pentru produsul medicamentos cu combinaţie fixă. După caz, se furnizează informaţii cu privire la locurile de fabricaţie si agenţii accidentali si o evaluare a securităţii.

6.DOCUMENTAŢIA PENTRU CERERILE IN SITUAŢII EXCEPŢIONALE

In cazul în care, în conformitate cu dispoziţiile articolului 22, solicitantul poate să demonstreze că nu poate furniza date amănunţite cu privire la eficacitatea si securitatea în condiţii normale de utilizare, deoarece:

— indicaţiile pentru produsul în discuţie se întîlnesc atît de rar, încît solicitantul nu are posibilitatea să prezinte dovezi amănunţite sau

— la stadiul actual al cunostinţelor stiinţifice, nu se pot prezenta informaţii amănunţite sau

— colectarea unor astfel de informaţii ar fi contrară principiilor general acceptate ale eticii medicale, autorizaţia de introducere pe piaţă se acordă, sub rezerva anumitor obligaţii specifice.

Aceste obligaţii pot include următoarele:

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

— produsul medicamentos în cauză se furnizează doar cu prescripţie medicală si se administrează, în anumite cazuri, numai sub strictă supraveghere medicală, eventual într-un spital, iar în cazul produselor farmaceutice radioactive, de către o persoană autorizată;

— prospectul însoţitor si informaţiile medicale atrag atenţia medicului practician asupra faptului că informaţiile existente referitoare la produsul medicamentos în cauză nu sunt încă suficiente.

7.CERERILE MIXTE PENTRU AUTORIZAŢIA DE INTRODUCERE

PE PIAŢĂ

Cererile mixte pentru autorizaţia de introducere pe piaţă înseamnă dosare de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă pentru care modulele 4 si/sau 5 constă dintr-o combinaţie de rapoarte ale unor studii non-clinice si/sau clinice limitate realizate de către solicitant si de trimiteri bibliografice. Toate celelalte module au aceeasi structură ca aceea descrisă în partea I a prezentei anexe. AMDM acceptă formatul propus prezentat de către solicitant de la caz la caz.

PARTEA III

PRODUSELE MEDICAMENTOASE SPECIALE

Prezenta parte stabileste cerinţele specifice referitoare la natura produselor medi¬camentoase identificate.

1. PRODUSE MEDICAMENTOASE BIOLOGICE

1.1. Produsele medicamentoase derivate din plasmă

Pentru produsele medicamentoase derivate din sînge sau plasmă umană si prin derogare de la dispoziţiile modulului 3, cerinţele din dosar menţionate în „Informaţiile referitoare la materialele de bază si materiile prime" pentru materialele de bază derivate din sînge/plasmă umană se înlocuiesc cu un dosar permanent pentru plasmă, certificat în conformitate cu dispoziţiile din prezenta parte.

(a) P r i n c i p i i l e In sensul prezentei anexe:

— Dosar permanent pentru plasmă înseamnă o documentaţie autonomă, distinctă de dosarul pentru autorizaţia de introducere pe piaţă, care furnizează toate informaţiile relevante privind carac-teristicile întregii plasme umane utilizate ca material de bază si/sau materie primă pentru fabricarea subfracţiilor/fracţiilor intermediare, a componentelor excipientului si a substanţei(lor) active, care fac parte din produsele medicamentoase sau dispozitivele medicale prevăzute de de Legea cu privire la dispozitivele medicale nr.92 din 26 aprilie 2012

— Fiecare centru sau instituţie de fracţionare/prelucrare a plasmei umane pregăteşte şi actualizează în permanenţă ansamblul de informaţii detaliate relevante referitoare la dosarul permanent pentru plasmă.

— Dosarul permanent pentru plasmă se prezintă agenţiei sau autorităţii competente de către solicitantul unei autorizaţii de introducere pe piaţă sau de către titularul unei autorizaţii de introducere pe piaţă. In cazurile în care solicitantul unei autorizaţii de introducere pe piaţă sau titularul unei autorizaţii de introducere pe piaţă diferă de titularul dosarului permanent pentru plasmă, dosarul permanent pentru plasmă se pune la dispoziţia solicitantului sau titularului autorizaţiei de introducere pe piaţă în vederea transmiterii către Agenţie. In orice caz, solicitantul sau titularul autorizaţiei de introducere pe piaţă îşi asumă integral răspunderea pentru produsul medicamentos în cauză.

— Orice dosar pentru autorizaţia de introducere pe piaţă care conţine o componentă pe bază de plasmă umană face trimitere la dosarul permanent pentru plasmă corespunzător plasmei utilizate ca material de bază/materie primă.

(b) C u p r i n s

In conformitate cu dispoziţiile articolului 109, care stabileşte cerinţele pentru donatori şi testarea donaţiilor, dosarul permanent pentru plasmă include informaţii cu privire la plasma utilizată ca material de bază/ materie primă, în special:

1.Originea plasmei

i) informaţii cu privire la centrele sau institutele în care se realizează colectarea sîngelui/plasmei, inclusiv inspecţia şi aprobarea, şi date epidemiologice cu privire la infecţiile trans¬misibile prin sînge;

ii) informaţii cu privire la centrele sau instituţiile în care se realizează analizele donaţiilor şi a băncilor de plasmă, inclusiv categoria inspecţiei şi a aprobării;

iii) criterii de selecţie/excludere a donatorilor de sînge/plasmă;

iv) sistemul adoptat pentru a permite urmărirea căii urmate de fiecare donaţie, de la instituţia de colectare a sîngelui/plasmei pînă la produsele finite şi invers.

2.Calitatea şi securitatea plasmei

i)conformitatea cu monografiile din Farmacopeea Europeană;

ii) analiza donaţiilor şi băncilor de sînge/plasmă în vederea detectării agenţilor infecţioşi, inclusiv informaţii cu privire la metodele de analiză şi, în cazul băncilor de plasmă, validarea datelor rezultate din analizele utilizate;

iii) caracteristicile tehnice ale pungilor pentru colectarea sîngelui şi plasmei, inclusiv informaţiile privind soluţiile anticoagulante utilizate;

(iv)condiţiile de depozitare şi transport al plasmei;

(v) procedurile pentru eventuala evidenţă ţinută si/sau perioada de carantină;

(vi) caracterizarea băncii de plasmă.

3. Sistemul adoptat între producătorul produsului medicamentos derivat din plasmă si/sau entitatea care se ocupă de fracţionarea/prelucrarea plasmei, pe de o parte, si centrele sau instituţiile de colectare si analiză a sîngelui/plasmei, pe de altă parte, care defineste condiţiile interacţiunii lor si specificaţiile convenite.

Dosarul permanent pentru plasmă furnizează o listă a produselor medicamentoase pentru care este valabil dosarul permanent pentru plasmă, indiferent dacă produsele medicamentoase în cauză au obţinut sau sunt pe cale să obţină o autorizaţie de introducere pe piaţă, inclusiv a produselor medicamentoase menţionate în Regulile de bună practică în Studiul Clinic (GCP – Good Clinical Practice)

c) E v a l u a r e a s i c e r t i fi c a r e a

(i) Pentru produsele medicamentoase încă neautorizate, solicitantul autorizaţiei de introducere pe piaţă furnizează Agenţiei un dosar complet, care este însoţit de un dosar permanent separat pentru plasmă, în cazul în care nu există deja unul.

(ii) Dosarul permanent pentru plasmă face obiectul unei evaluări stiinţifice si tehnice realizate de către Agenţie. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislaţia naţională pentru dosarul permanent pentru plasmă, care este însoţit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul RM.

(iii) Dosarul permanent pentru plasmă se actualizează si se recertifică anual.

(iv) Modificările aduse ulterior condiţiilor din dosarul permanent pentru plasmă urmează procedura de evaluare prevăzută în Regulamentul cu privire la aprobarea variaţilor post-autorizare

(v) Intr-o a doua etapă în raport cu dispoziţiile de (i) – (iv), Agenţia urmează să acorde autorizaţia de introducere pe piaţă luînd în considerare certificarea, recertificarea sau modificarea dosarului permanent pentru plasmă privind produsul medicamentos/produsele medicamentoase în cauză.

1.2. Vaccinuri

Pentru vaccinurile de uz uman si prin derogare de la dispoziţiile modulului 3 privind „Substanţa(le) activă(e)" se aplică următoarele cerinţe în cazul în care se bazează pe utilizarea unui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil.

Dosarul de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă a unui vaccin, altul decît vaccinul pentru gripa umană, include în mod necesar un dosar permanent pentru antigenul vaccinabil pentru fiecare antigen utilizat în vaccinuri care reprezintă o substanţă activă din vaccinul respectiv.

(a) P r i n c i p i i l e

In sensul prezentei anexe:

— Dosar permanent pentru antigenul vaccinabil înseamnă o secţiune autonomă a unui dosar de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă pentru un vaccin, care cuprinde toate informaţiile relevante de natură biologică, farmaceutică si chimică cu privire la fiecare dintre substanţele active care fac parte din produsul medicamentos respectiv. Secţiunea autonomă poate fi comună unuia sau mai multor vaccinuri monovalente si/sau combinate prezentate de acelasi solicitant sau titular al unei autorizaţii de introducere pe piaţă.

— Un vaccin conţine unul sau mai multe antigene vaccinabile diferite. Intr-un vaccin există tot atîtea substanţe active cîte antigene vaccinabile.

— Un vaccin combinat conţine cel puţin două antigene vaccinabile diferite destinate să prevină una sau mai multe boli infecţioase.

— Un vaccin monovalent reprezintă un vaccin care conţine un antigen vaccinabil destinat să prevină o singură boală infecţioasă.

(c) C u p r i n s

Dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil cuprinde următoarele informaţii extrase din partea relevantă (Substanţa activă) a modulului 3 privind „Datele de calitate" definite în partea I a prezentei anexe:

Substanţa activă

1. Informaţii generale, inclusiv conformitatea cu monografia(ile) relevantă(e) din Farmacopeea Europeană.

(c) E v a l u a r e a s i c e r t i fi c a r e a

— Pentru vaccinurile noi care conţin un antigen vaccinabil nou, solicitantul prezintă Agenţiei un dosar de cerere complet pentru autorizaţia de introducere pe piaţă, dosar care include toate dosarele permanente pentru antigenul vaccinabil corespunzător fiecărui antigen vaccinabil în parte care face parte din noul vaccin, în cazul în care nu există deja un dosar permanent separat pentru antigenul vaccinabil în cauză. Evaluarea stiinţifică si tehnică a fiecărui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil se efectuează de către Agenţie. O evaluare pozitivă conduce la eliberarea unui certificat de conformitate cu legislaţia europeană pentru dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil, care este însoţit de raportul de evaluare. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Republicii Moldova.

— Dispoziţiile de la prima liniuţă se aplică de asemenea fiecărui vaccin care constă dintr-o combinaţie nouă de antigene vaccinabile, indiferent dacă unul sau mai multe dintre aceste vaccinuri intră sau nu în compoziţia unor vaccinuri autorizate deja în Republica Moldova.

— Modificările aduse conţinutului unui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil pentru un vaccin autorizat în Republica Moldova fac obiectul unei evaluări stiinţifice si tehnice realizate de către Agenţie în conformitate cu procedura formulată în reglementarile naţionale. În cazul unei evaluări pozitive, Agenţia emite un certificat de conformitate cu legislaţia comunitară pentru dosarul permanent pentru antigenul vaccinabil. Certificatul emis este valabil pe întreg teritoriul Republicii Moldova.

— Prin derogare de la dispoziţiile de la prima, a doua si a treia liniuţă de la prezenta literă (evaluare si certificare), în cazurile în care un dosar permanent pentru antigenul vaccinabil corespunde numai unui vaccin care face obiectul unei autorizaţii de introducere pe piaţă care nu a fost/nu urmează să fie acordată în conformitate cu o procedură autohtonă si, cu condiţia ca vaccinul autorizat să conţină antigene vaccinabile care nu au fost evaluate printr-o procedură autohtonă, evaluarea stiinţifică si tehnică a acestui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil si a modificărilor ulte¬rioare la acesta se realizează de către Agenţie.

— Intr-o a doua etapă în raport cu dispoziţiile de la prima, a doua, a treia si a patra liniuţă, Agenţia care va acorda sau a acordat autorizaţia de introducere pe piaţă ia în considerare certifi¬carea, recertificarea sau modificarea dosarului permanent pentru antigenul vaccinabil privind produsul medicamentos/produsele medicamentoase în cauză.

Pentru izotopii radioactivi, se analizează reacţiile nucleare pe care le presupun acestia.

Intr-un generator, se consideră substanţe active atît izotopul radioactiv iniţial, cît si izotopul radioactiv de dezintegrare.

b) Se furnizează detalii privind natura izotopului radioactiv, identitatea izotopului, posibilele impurităţi, purtătorul, utilizarea si activitatea specifică.

c) Materialele de bază includ materialele ţintă ale radiaţiei.

d)Se furnizează considerente cu privire la puritatea chimică/radio- chimică si la relaţia acesteia cu biodistribuţia.

e)Se descriu puritatea izotopului radioactiv, puritatea radiochimică si activitatea specifică.

f)Pentru generatori, sunt necesare detalii privind analiza izotopilor radioactivi iniţiali si de dezintegrare. Pentru eluaţi-generatori, se prezintă testele pentru izotopii radioactivi de bază si pentru alte componente ale sistemului generator.

g)Cerinţa cu privire la exprimarea conţinutului de substanţă activă în termeni de masă a entităţilor active se aplică numai seturilor de produse farmaceutice radioactive. Pentru izotopii radioactivi, radioactivitatea se exprimă în Becquereli la o dată fixă si, după caz, la o oră fixă, indicîndu-se fusul orar. Se indică tipul de radiaţie.

h)Pentru seturi, specificaţiile produsului finit includ testarea performanţei produselor după marcarea radioactivă. Se includ controalele corespunzătoare ale purităţii radiochimice si radioizotopice ale compusului marcat radioactiv. Se identifică si se analizează cantitativ orice material fundamental pentru marcarea radioactivă.

In special, după caz, se furnizează următoarele informaţii:

Modulul 3

Dispoziţiile din modulul 3 se aplică înregistrării precursorilor farmaceutici radioactivi definiţi anterior [literele (a) - (i)], după caz.

Modulul 4

In ceea ce priveste toxicitatea la doză unică si toxicitatea la doze repetate, se prezintă rezultatele testelor de securitate realizate în confor¬mitate cu dispoziţiile referitoare la buna practică de laborator, stabilite în Regulile de bună practică de Laborator (GLP – Good Laboratory Practice), exceptînd cazurile în care se justifică absenţa acestor rezultate.

In acest caz special, studiile de mutagenitate pentru izotopii radioactivi nu se consideră utile.

Se prezintă informaţii cu privire la toxicitatea si dispoziţia chimică a izotopului „rece" relevant.

Modulul 5

Informaţiile clinice generate de studiile clinice pentru precursorul în sine nu se consideră relevante în cazul special al unui precursor farma¬ceutic radioactiv destinat numai marcării radioactive.

Se furnizează informaţii care să demonstreze utilitatea chimică a precursorului farmaceutic radioactiv în cazul în care acesta este atasat moleculelor purtătoare relevante.

3. PRODUSELE MEDICAMENTOASE HOMEOPATE

Prezenta secţiune stabileste dispoziţiile specifice cu privire la aplicarea modulelor 3 si 4 în cazul produselor medicamentoase homeopate, definite la articolul 1 alineatul (5).

Modulul 3

Dispoziţiile din modulul 3 se aplică documentelor prezentate în conformitate cu articolul 15 în înregistrarea simplificată a produselor medicamentoase homeopate menţionate la articolul 14 alineatul (1), precum si documentelor pentru autorizarea altor produse medicamentoase homeopate menţionate la articolul 16 alineatul (1) cu următoarele modificări.

(a) Terminologia

Numele latin al suşei homeopate descrise în dosarul de cerere pentru autorizaţia de introducere pe piaţă trebuie să fie în conformitate cu titlul latin din Farmacopeea Europeană în cazul cînd acestea nu sunt incluse în ediţia curentă a Farmacopeei Europene se aplică prevederile reglementărilor cu privire la farmacopeeile de referinţă. După caz, se furnizează denumirea tradiţională (denumirile tradiţionale) care se utilizează în RM.

(b) Controlul materialelor de bază

Informaţiile si documentele referitoare la materialele de bază, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime si produsele intermediare pînă la diluţia finală destinată încorporării în produsul medicamentos finit, care însoţesc cererea, se completează cu date suplimentare referitoare la susa homeopată.

Cerinţele generale de calitate se aplică tuturor materialelor de bază si materiilor prime, precum si etapelor intermediare ale procesului de fabricaţie pînă la diluţia finală destinată încorporării în produsul medicamentos finit. In cazul în care este posibil, este necesar un studiu, în cazul în care sunt prezente componente toxice, iar calitatea nu poate fi controlată pe diluţia finală destinată încor¬porării în produsul finit din cauza gradului ridicat de diluţie. Fiecare etapă a procesului de fabricaţie de la materialele de bază pînă la diluţia finală destinată încorporării în produsul finit se descrie amănunţit.

In cazul în care intervin diluţii, etapele de diluare menţionate trebuie să se desfăsoare în conformitate cu metodele de fabricaţie homeopată stabilite în monografia relevantă din Farmacopeea Europeană în cazul cînd acestea nu sunt incluse în ediţia curentă a Farmacopeei Europene se aplică prevederile reglementărilor cu privire la farmacopeeile de referinţă.

(c) Testele de control pe produsul finit

Produselor medicamentoase homeopate finite li se aplică cerinţele generale de calitate; solicitantul justifică orice excepţie în mod corespunzător.

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

(d) Teste de stabilitate

Se demonstrează stabilitatea produsului finit. In general, datele referitoare la stabilitate de la susele homeopate sunt transferabile diluţiilor/trituraţilor obţinute din acestea. In cazul în care nu este posibilă identificarea sau analizarea substanţei active din cauza gradului de diluţie, se acceptă şi datele de stabilitate ale formei farmaceutice.

Modulul 4

Dispoziţiile din modulul 4 se aplică înregistrării simplificate a produselor medicamentoase homeopate prevăzute la articolul 14 alineatul (1), cu următoarele specificaţii:

toate informaţiile care lipsesc se justifică.

4. PRODUSE MEDICAMENTOASE PE BAZĂ DE PLANTE

Cererile pentru produsele medicamentoase pe bază de plante furnizează un dosar complet, în care se includ următoarele detalii specifice.?

Modulul 3

Dispoziţiile din modulul 3, inclusiv conformitatea cu monografia(ile) din Farmacopeea Europeană, se aplică autorizării produselor medicamentoase pe bază de plante. Se ia în considerare stadiul cunostinţelor stiinţifice în momentul depunerii cererii.

Se analizează următoarele elemente specifice produselor medica-mentoase pe bază de plante:

1. S u b s t a n ţ e l e p e b a z ă d e p l a n t e s i p r e p a r a t e l e p e b a z ă d e p l a n t e

In sensul prezentei anexe, termenii „substanţe si preparate pe bază de plante" se consideră echivalenţi cu termenii „produse medicamentoase pe bază de plante si preparate medicamentoase pe bază de plante", definiţi în Farmacopeea Europeană.

In ceea ce priveste nomenclatura substanţei pe bază de plante, se furnizează denumirea stiinţifică binomială a plantei (gen, specie, varietate si autor), precum si chemotipul (după caz), părţile plantei, definiţia substanţei pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menţionate în alte farmacopei) si codul laboratorului.

In ceea ce priveste nomenclatura preparatului pe bază de plante, se furnizează denumirea stiinţifică binomială a plantei (gen, specie, varietate si autor), precum si chemotipul (după caz), părţile plantei, definiţia preparatului pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menţionate în alte farmacopei) si codul laboratorului.

Pentru documentarea secţiunii structurii pentru substanţa(ele) pe bază de plante si preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, se furnizează forma fizică, descrierea componentelor cu activitate terapeutică cunoscută sau marcatorii (formula moleculară, masa moleculară relativă, formula structurală, inclusiv stereochimia relativă si absolută, formula moleculară si masa moleculară relativă) precum si altă(e) componentă(e).

Pentru documentarea secţiunii referitoare la producătorul substanţei pe bază de plante, se furnizează numele, adresa si responsabilitatea fiecărui furnizor, inclusiv a contractanţilor, si fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociată cu procesul de producţie/colectare si testare.

Pentru documentarea secţiunii referitoare la producătorul preparatului pe bază de plante, se furnizează numele, adresa si responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanţilor, si fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociată cu procesul de producţie si testare a preparatului pe bază de plante, după caz.

In ceea ce priveste descrierea procesului de fabricaţie si a controalelor procesului pentru substanţa pe bază de plante, se furnizează informaţii care descriu producţia plantelor si colectarea plan¬telor, inclusiv sursa geografică a plantei medicinale si a culturii, condiţiile de recoltare, uscare si depozitare.

In ceea ce priveste descrierea procesului de fabricaţiei si a controalelor procesului pentru preparatul pe bază de plante, se furnizează informaţii care descriu procesul de fabricaţie a preparatului pe bază de plante, inclusiv descrierea prelucrării, solvenţii si reactivii, etapele de purificare si standardizarea.

In ceea ce priveste procesul de fabricaţie, se furnizează un sumar succint în care se descrie realizarea substanţei(lor) pe bază de plante si a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz, luîndu-se în considerare calea de administrare si utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării compoziţiei fito-chimice a substanţei(lor) pe bază de plante si a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz, utilizate în datele bibliografice coroboratoare cu substanţa(ele) pe bază de plante si preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, conţinute ca substanţă(e) activă(e) în produsul medicamentos pe bază de plante pentru care s-a depus cererea.

In ceea ce priveste descrierea structurii si a altor caracteristici ale substanţei pe bază de plante, se furnizează informaţii cu privire la caracterizarea botanică, macroscopică, microscopică, fito-chimică si, în cazul în care este necesar, la activitatea biologică.

In ceea ce priveste descrierea structurii si a altor caracteristici ale preparatului pe bază de plante, se furnizează informaţii cu privire la caracterizarea fito- si fizico-chimică si, în cazul în care este necesar, la activitatea biologică.

Se furnizează specificaţiile pentru substanţa(ele) pe bază de plante si preparatul(ele) pe bază de plante, după caz.

Se furnizează procedurile analitice utilizate pentru analiza substanţei(lor) pe bază de plante si a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz.

In ceea ce priveste validarea procedurilor analitice, se furnizează informaţii cu privire la validarea analitică, inclusiv date experimentale pentru procedurile analitice utilizate pentru analizarea substanţei(lor) pe bază de plante si a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz.

In ceea ce priveste analizele loturilor, se furnizează descrierea loturilor si rezultatele analizelor loturilor pentru substanţa(ele) pe bază de plante si preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, inclusiv cele pentru substanţele farmacopeice.

Se justifică specificaţiile pentru substanţa(ele) pe bază de plante si preparatul(ele) pe bază de plante, după caz.

Se furnizează informaţii cu privire la normele de referinţă sau materialele de referinţă utilizate pentru testarea substanţei(lor) pe bază de plante si a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz.

In cazul în care o substanţă pe bază de plante face obiectul unei monografii, solicitantul poate depune cerere pentru un certificat de conformitate acordat de către Direcţia europeană pentru calitatea produselor medicamentoase.

2. P r o d u s e l e m e d i c a m e n t o a s e p e b a z ă d e p l a n t e

In ceea ce priveste dezvoltarea reţetei de fabricaţie, se furnizează un sumar succint în care se descrie realizarea produsului medicamentos pe bază de plante, după caz, luîndu-se în considerare calea de administrare si utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării dintre compoziţia fito-chimică a produselor utilizată în datele bibliografice coroboratoare si a produsului medicamentos pe bază de plante pentru care s-a depus cererea.

3. PRODUSELE MEDICAMENTOASE ORFANE

— In cazul produselor medicamentoase orfane în sensul Regulamentului cu privire la produsele orfane, se pot aplica dispoziţiile generale din partea II-6 (circumstanţe excepţionale). In acest caz, solicitantul prezintă în sumarele clinice si non-clinice motivele pentru care nu este posibil să se furnizeze informaţiile complete si prezintă o justificare a raportului beneficii/riscuri pentru produsul medicamentos orfan în cauză.

— In cazul în care un solicitant care a depus cerere pentru o autorizaţie de introducere pe piaţă a unui produs medicamentos orfan invocă dispoziţiile articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii) si ale părţii II-1 a prezentei anexe (utilizarea medicală bine stabilită), utilizarea sistematică si documentată a substanţei în cauză face trimitere prin derogare la utilizarea substanţei respective în conformitate cu dispoziţiile articolului 5 din prezenta directivă.

PARTEA IV

MEDICAMENTE PENTRU TERAPII AVANSATE

1. INTRODUCERE

Cererile de autorizare de punere pe piaţă a medicamentelor pentru terapii avansate, definite la art.1 pct. 4.a prezentei legi, cerinţelor privind formatul (modulele 1, 2, 3, 4 si 5) descrise în partea I a prezentei anexe.

Se aplică cerinţele tehnice pentru modulele 3, 4 si 5 privind medicamentele biologice descrise în partea I a prezentei anexe. Cerinţele specifice privind medicamentele pentru terapii avansate descrise în secţiunile 3, 4 si 5 din prezenta parte explică modul în care cerinţele prevăzute în partea I se aplică medicamentelor pentru terapii avansate. In plus, acolo unde este cazul si ţinînd seama de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, au fost stabilite cerinţe suplimentare.

Datorită naturii specifice a medicamentelor pentru terapii avansate, se aplică o abordare în funcţie de riscuri pentru a determina proporţia de date clinice si nonclinice de calitate care trebuie incluse în cererea de autorizare de punere pe piaţă, în conformitate cu orientările stiinţifice privind calitatea, siguranţa si eficacitatea medicamentelor menţionate la punctul 4 din „Introducere si principii generale".

Analiza riscurilor poate acoperi întregul proces de dezvoltare. Factorii de risc care pot fi luaţi în considerare includ: originea celulelor (autologe, alogene, xenogene), capacitatea de proliferare si/sau diferenţiere si de iniţiere a unui răspuns imun, nivelul de manipulare celulară, combinarea celulelor cu molecule bioactive sau materiale structurale, natura medicamentelor pentru terapie genică, gradul competenţei de replicare a virusilor sau microorganismelor utilizate in vivo, nivelul de integrare a secvenţelor de acizi nucleici sau a genelor în genom, funcţionalitatea pe termen lung, riscul de oncogenicitate si modul de administrare sau utilizare.

De asemenea, analiza riscurilor ia în considerare datele clinice si nonclinice disponibile sau experienţa relevantă cu alte medicamente asociate pentru terapii avansate.

Orice abatere de la cerinţele prezentei anexe se justifică stiinţific în modulul 2 din dosarul de cerere. Analiza riscurilor descrisă mai sus va fi, de asemenea, inclusă si descrisă, după caz, în modulul 2. In această situaţie, se descrie metodologia urmată, natura riscurilor identificate si implicaţiile abordării în funcţie de riscuri pentru programul de dezvoltare si evaluare si orice abateri de la cerinţele prezentei anexe care decurg din analiza riscurilor.

2. DEFINIŢII

In sensul prezentei anexe, pe lîngă definiţiile stabilite în anexa 1, partea IV, pct.2.1. şi 2.2., se utilizează şi termeni din reglementările cu privire la medicamente pentru terapie avansată.

2.1. Medicament pentru terapie genică

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

(b) conţine o substanţă activă care include sau se compune dintr-un acid nucleic recombinant utilizat la sau administrat omului, cu scopul de a ajusta, repara, înlocui, adăuga sau şterge o secvenţă genetică;

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

Medicamentele pentru terapie genică nu includ vaccinurile împotriva bolilor infecţioase.

2.2. Medicament pentru terapie celulară somatică

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

(a) conţine sau se compune din celule sau ţesuturi care au fost supuse unei manipulări substanţiale astfel încît caracteristicile biologice, funcţiile fiziologice sau proprietăţile structurale relevante pentru utilizarea clinică specifică au fost modificate sau din celule sau ţesuturi care nu sunt destinate utilizării pentru aceeasi (aceleasi) funcţie (funcţii) esenţială (esenţiale) la primitor si la donator;

(b) este prezentat ca avînd proprietăţi sau este utilizat la sau admi-nistrat la om pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticarea unei boli prin acţiunea farmacologică, imunologică sau metabolică a celulelor si ţesuturilor sale.

In sensul literei (a), nu sunt considerate manipulări substanţiale în special următoarele manipulări:

• tăierea;

• mărunţirea;

• modelarea;

• centrifugarea;

• macerarea în soluţii antibiotice sau antimicrobiene;

• sterilizarea;

• iradierea;

• separarea celulelor, concentrarea sau purificarea;

• filtrarea;

• liofilizarea;

• congelarea;

• criogenarea;

• vitrificarea.

3. CERINŢE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 3

3.1. Cerinţe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

Se furnizează o descriere a sistemului de trasabilitate pe care titularul autorizaţiei de punere pe piaţă intenţionează să îl instituie si să îl menţină pentru a asigura trasabilitatea produsului individual si a materiilor prime si materialelor iniţiale ale acestuia, incluzînd toate substanţele care intră în contact cu celulele sau ţesuturile pe care le poate conţine, pe parcursul proceselor de aprovizionare de la surse, fabricare, ambalare, depozitare, transport si livrare către spitalul, instituţia sau cabinetul particular în care se utilizează produsul.

3.2. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

3.2.1. Introducere: produs finit, substanţă activă si materiale iniţiale

3.2.1.1. Medicament pentru terapie genică care conţine una sau mai multe secvenţe de acid nucleic recombinant sau unul sau mai multe microorganisme sau viruşi modificaţi genetic

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

Substanţa activă se compune din una sau mai multe secvenţe de acid nucleic sau din unul sau mai multe microorganisme sau virusi modi¬ficaţi genetic.

3.2.1.2.Medicament pentru terapie genică care conţine celule modificate genetic

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

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

3.2.1.3.In cazul produselor formate din virusi sau vectori virali, materialele iniţiale sunt componentele din care se obţine vectorul viral, respectiv sursa principală a vectorului viral sau plasmidele utilizate la transfecţia celulelor de împachetare si a băncii de celule master a liniei celulare de împachetare.

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

3.2.1.5.In cazul celulelor modificate genetic, materialele iniţiale sunt componentele folosite la obţinerea celulelor modificate genetic, respectiv materialele iniţiale pentru producerea vectorului, vectorul si celulele umane sau animale. Principiile bunelor practici de fabricaţie se aplică începînd de la sistemul băncii utilizate pentru producerea vectorului.

3.2.2. Cerinţe specifice

Pe lîngă cerinţele menţionate la secţiunile 3.2.1 si 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică si următoarele cerinţe:

a) Se furnizează informaţii cu privire la toate materialele iniţiale folosite la fabricarea substanţei active, incluzînd produsele necesare pentru modificarea genetică a celulelor umane sau animale si, după caz, pentru cultivarea si conservarea ulterioară a celulelor modi¬ficate genetic, luînd în considerare eventuala absenţă a etapelor de purificare.

b) Pentru produsele care conţin un microorganism sau un virus, se furnizează date privind modificarea genetică, analiza secvenţelor, atenuarea virulenţei, tropismul pentru anumite ţesuturi si tipuri de celule, dependenţa de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea si caracteristicile tulpinii parentale.

c) Impurităţile aferente procesului si impurităţile aferente produsului se descriu în secţiunile relevante din dosar, cu accent special pe contaminanţii virali cu competenţă de replicare dacă vectorul este conceput să nu deţină competenţă de replicare.

d) Pentru plasmide, se realizează cuantificarea diferitelor forme de plasmidă pe toată perioada de valabilitate a produsului.

e) Pentru celulele modificate genetic, se testează caracteristicile celulelor înainte si după modificarea genetică, precum si înainte si după orice proceduri ulterioare de congelare/depozitare.

Pentru celulele modificate genetic, pe lîngă cerinţele specifice medica¬mentelor pentru terapie genică, se aplică si cerinţele de calitate privind medicamentele pentru terapie celulară somatică si produsele obţinute prin inginerie tisulară (a se vedea secţiunea 3.3).

3.3. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică şi produsele obţinute prin inginerie tisulară

3.3.1. Introducere: produs finit, substanţă activă si materiale iniţiale

Medicamentul finit este format din substanţa activă preparată în recipientul său primar pentru utilizarea medicală specifică si în asocierea sa finală pentru medicamente combinate pentru terapii avansate.

Substanţa activă se compune din celulele si/sau ţesuturile obţinute prin inginerie.

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

Materialele utilizate în timpul fabricării substanţei active (de exemplu, medii de cultură, factori de crestere) si care nu sunt prevăzute a face parte din substanţa activă sunt materii prime.

3.3.2. Cerinţe specifice

Pe lîngă cerinţele menţionate la secţiunile 3.2.1 si 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică si următoarele cerinţe:

3.3.2.1. Materiale iniţiale

(a) se furnizează informaţii sintetice cu privire la donarea, obţinerea si testarea de ţesuturi si celule umane utilizate ca materiale iniţiale si produse în conformitate cu reglementările naţionale privind stabilirea standardelor de calitate şi securitate pentru donarea, obţinerea, controlul,prelucrarea, conservarea, stocarea şi distribuirea ţesuturilor şi a celulelor umane. Dacă se folosesc ca materiale iniţiale celule sau ţesuturi bolnave (de exemplu, ţesuturi canceroase), utilizarea acestora se justifică.

(b)Dacă sunt comasate populaţii de celule alogene, se descriu strategiile de comasare si măsurile de asigurare a trasabilităţii

c)Potenţiala variabilitate introdusă prin ţesuturile si celulele umane sau animale reprezintă drept parte din validarea procesului de fabricaţie, caracterizarea substanţei active si a produsului finit, dezvoltarea de analize, stabilirea specificaţiilor si stabilităţii.

d)Pentru produsele pe bază de celule xenogene, se furnizează informaţii privind sursa animalelor (cum ar fi originea geografică, zootehnie, vîrstă), criteriile specifice de acceptare, măsurile de prevenire si monitorizare a infecţiilor la animalele sursă/donatoare, testarea animalelor pentru depistarea agenţilor infecţiosi, incluzînd microorganisme si virusi cu transmitere verticală, si dovezi ale caracterului adecvat al unităţilor în care sunt ţinute animalele.

e)Pentru produsele pe bază de celule derivate din animale modificate genetic, se descriu caracteristicile specifice ale celulelor asociate cu modificarea genetică. De asemenea, se furnizează o descriere detaliată a metodei de creare si o caracterizare a animalului transgenic.

f)Pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerinţele tehnice prevăzute la secţiunea 3.2.

g)Se descrie si se justifică schema de testare a oricăror substanţe suplimentare (scheme, matrice, dispozitive, biomateriale, biomolecule sau alte componente), care este combinată cu celule obţinute prin inginerie din care fac parte integrantă.

(h) Pentru scheme, matrice si dispozitive care se încadrează în definiţia unui dispozitiv medical sau a unui dispozitiv medical implantabil activ, se furnizează informaţiile menţionate la secţiunea 3.4, pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate.

3.3.2.2. Procesul de fabricaţie

(a) Procesul de fabricaţie se validează pentru a se asigura consecvenţa loturilor si proceselor, integritatea funcţională a celulelor pe toată durata procesului de fabricaţie si a transportului pînă în momentul aplicării sau administrării si starea de diferenţiere adecvată.

(b) Dacă celulele sunt cultivate direct în interiorul sau pe o matrice, o schemă sau un dispozitiv, se furnizează informaţii cu privire la validarea procesului de cultivare a celulelor, sub aspectul cresterii celulelor, funcţionării si integrităţii combinaţiei.

3.3.2.3. Caracterizare si strategie de control

a) Se furnizează informaţii relevante cu privire la caracterizarea populaţiei de celule sau a combinaţiei de celule sub aspectul iden¬tităţii, purităţii (de exemplu, agenţi microbieni si contaminanţi celulari accidentali), viabilităţii, potenţei, cariologiei, oncogenicităţii si conformităţii pentru utilizarea medicală specifică. Se demonstrează stabilitatea genetică a celulelor.

b) Se furnizează informaţii calitative si, dacă este posibil, canti¬tative despre impurităţile aferente produsului si procesului, precum si despre orice material care poate introduce produse de degradare în timpul fabricării. Gradul de determinare a impurităţilor se justifică.

c)Dacă anumite teste pentru eliberarea seriilor nu pot fi efectuate pe substanţa activă sau pe produsul finit, ci doar pe intermediari cheie si/sau ca teste în timpul procesului, acest lucru se justifică.

d)In cazul în care sunt prezente molecule biologic active (cum ar fi factori de crestere, citokine) drept componente ale produsului pe bază de celule, se furnizează o caracterizare a impactului si interacţiunii acestora cu alte componente ale substanţei active.

e)In cazul în care o structură tridimensională face parte din funcţia prevăzută, starea de diferenţiere, organizarea structurală si funcţională a celulelor si, dacă este cazul, matricea extracelulară generată se include în caracterizarea acestor produse pe bază de celule. Dacă este necesar, investigaţiile nonclinice completează caracterizarea fizico-chimică.

3.3.2.4.Excipienţi

Pentru excipientul (excipienţii) utilizat (utilizaţi) în medicamentele pe bază de celule sau ţesuturi (de exemplu, componentele mediului de transport), se aplică cerinţele privind excipienţii noi stabilite în partea I din prezenta anexă, cu excepţia cazului în care există date cu privire la interacţiunile dintre celule sau ţesuturi si excipienţi.

3.3.2.5.Studii de dezvoltare

Descrierea programului de dezvoltare se refere la alegerea materialelor si proceselor. In special, se discută integritatea populaţiei de celule, astfel cum apar în formula finală.

3.3.2.6.Materiale de referinţă

Se documentează si se caracterizează un standard de referinţă, relevant si specific pentru substanţa activă si/sau produsul finit.

3.4. Cerinţe specifice privind dispozitivele medicale care conţin medicamente pentru terapii avansate

3.4.1. Dispozitive medicale care conţin medicamente pentru terapii avansate menţionate în reglementările naţionale.

Se furnizează o descriere a caracteristicilor fizice si a performanţelor produsului, precum si o descriere a metodelor de concepere a produsului.

Se descriu interacţiunea si compatibilitatea dintre gene, celule si/sau ţesuturi si componentele structurale.

3.4.2. Medicamentele combinate pentru terapii avansate definite în reglementările naţionale.

Pentru partea celulară sau tisulară a medicamentului combinat pentru terapii avansate, se aplică cerinţele specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică si produsele obţinute prin inginerie tisulară menţionate la secţiunea 3.3, iar în cazul celulelor modificate genetic se aplică cerinţele specifice privind medicamentele pentru terapie genică menţionate la secţiunea 3.2.

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

Se furnizează informaţii cu privire la dispozitivul medical sau dispozitivul medical implantabil activ (parte integrantă a substanţei active sau a produsului finit), relevante pentru evaluarea medicamentului combinat pentru terapii avansate. Aceste informaţii includ:

(a) Informaţii cu privire la alegerea si funcţia prevăzută a dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ si demonstrarea compatibilităţii dispozitivului cu alte componente ale produsului.

b) Dovezi ale conformităţii părţii de dispozitiv medical cu cerinţele esenţiale prevăzute în reglementările naţionale privind dispozitivele medicale.

c) După caz, dovezi ale conformităţii dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ cu reglementările naţionale privind dispozitivele medicale.

Dacă sunt disponibile, rezultatele oricărei evaluări a părţii de dispozitiv medical sau a părţii de dispozitiv medical implantabil activ realizate de un organism notificat conform reglementările naţionale privind dispozitivele medicale.

Organismul notificat care a efectuat evaluarea menţionată la litera (d) din prezenta secţiune pune la dispoziţie, la cererea autorităţii competente care evaluează cererea, orice informaţii referitoare la rezultatele evaluării conform reglementările naţionale privind dispozitivele medicale.

Acestea includ informaţii si documente conţinute în solicitarea de evaluare a conformităţii în cauză, în cazul în care aceste informaţii sunt necesare pentru evaluarea în ansamblu a medicamentului combinat pentru terapii avansate.

4. CERINŢE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 4

4.1. Cerinţe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

Este posibil ca cerinţele menţionate în partea I, modulul 4 din prezenta anexă referitoare la testarea farmacologică si toxicologică a medicamentelor să nu fie întotdeauna adecvate, din cauza proprietăţilor structurale si biologice unice si diverse ale medicamentelor pentru terapii avansate. Cerinţele tehnice de la secţiunile 4.1, 4.2 si 4.3 explică modul în care se aplică cerinţele menţionate în partea I din prezenta anexă medicamentelor pentru terapii avansate. Acolo unde este cazul si în funcţie de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, au fost stabilite cerinţe suplimentare.

Motivaţia dezvoltării nonclinice si criteriile utilizate la alegerea speciilor si modelelor relevante (in vitro si in vivo) se justifică în sumarul nonclinic. Modelul (modelele) de animal(e) ales(e) pot include animale imunocompromise, knockout, „umanizate" sau transgenice. Se iau în considerare modele omoloage (de exemplu, celule de la soarece analizate la soareci) sau modele de imitare a bolilor, în special pentru studiile de imunogenitate si imunotoxicitate.

Pe lîngă cerinţele prevăzute în partea I, se furnizează si informaţii cu privire la siguranţa, conformitatea si biocompatibilitatea tuturor componentelor structurale (cum ar fi matrice, scheme si dispozitive) si a oricăror substanţe suplimentare (de exemplu, produse celulare, biomolecule, biomateriale si substanţe chimice) prezente în produsul finit. Se ţine cont de proprietăţile fizice, mecanice, chimice si biologice ale acestora.

4.2. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

Pentru a determina dimensiunea şi tipul studiilor nonclinice necesare pentru determinarea nivelului adecvat de date nonclinice privind siguranţa, se ţine cont de concepţia şi tipul de medicament pentru terapie genică.

4.2.1. Farmacologie

(a) Se furnizează studii in vitro şi in vivo ale acţiunilor asociate cu utilizarea terapeutică propusă (respectiv, studii farmacodinamice de confirmare a conceptului), folosind modele şi specii de animale relevante cu scopul de a demonstra că secvenţa de acid nucleic atinge ţinta vizată (organul sau celulele ţintă) şi îndeplineşte funcţia vizată (nivel de expresie şi activitate funcţională). Se menţionează durata funcţionării secvenţei de acid nucleic şi schema de dozare propusă din studiile clinice.

(b) Selectivitatea ţintei: Dacă medicamentul pentru terapie genică este prevăzut să aibă o funcţionalitate selectivă sau limitată la ţintă, se prezintă studii pentru confirmarea specificităţii si duratei funcţionalităţii si activităţii în celulele si ţesuturile ţintă.

4.2.2. Farmacocinetică

(a) Studiile de biodistribuţie includ investigaţii referitoare la persistenţă, clearance şi mobilizare. De asemenea, studiile de biodistribuţie vizează şi riscul de transmitere a liniei de germeni.

(b) Se prezintă investigaţii privind excreţia si riscul de transmitere la terţi, împreună cu evaluarea riscurilor pentru mediu, cu excepţia cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

4.2.3. Toxicologie

a)Se evaluează toxicitatea medicamentului finit pentru terapie genică. In funcţie de tipul de produs, se ia în consideraţie testarea individuală a substanţei active si a excipienţilor. Se evaluează efectul in vivo al produselor asociate secvenţei de acid nucleic exprimate care nu sunt destinate funcţiei fiziologice.

b)Studiile de toxicitate la doză unică pot fi combinate cu studii farmacologice si farmacocinetice privind siguranţa, de exemplu, pentru investigarea persistenţei.

c)Se prezintă studii de toxicitate la doze repetate atunci cînd se prevede dozarea multiplă la subiecţi umani. Modul si schema de administrare reflectă cu stricteţe dozarea clinică planificată. Pentru cazurile în care dozarea unică determină funcţionalitatea prelungită a secvenţei de acid nucleic la om, trebuie avute în vedere studii de toxicitate la doze repetate. Durata acestor studii poate fi mai lungă decît cea a studiilor de toxicitate standard, în funcţie de persistenţa medicamentului pentru terapie genică si de potenţialele riscuri anticipate. De asemenea, se prezintă o justificare a duratei.

d)Studiile de genotoxicitate standard se efectuează numai atunci cînd sunt necesare pentru testarea unei anumite impurităţi sau a unei anumite componente a sistemului de administrare.

e)Nu sunt necesare studii de carcinogenitate standard efectuate pe rozătoare pe toată durata lor de viaţă. În funcţie de tipul de produs, se evaluează potenţialul tumorigen pe modele in vivo/in vitro relevante.

f)Toxicitate reproductivă si de dezvoltare: se furnizează studii privind efectele asupra fertilităţii si asupra funcţiei generale de reproducere. Se prezintă studii de toxicitate embriofetală si perinatală si studii privind transmiterea liniei de germeni, cu excepţia cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

g)Studii suplimentare de toxicitate

— Studii de integrare: se prezintă studii de integrare pentru orice medicament utilizat în terapie genică, cu excepţia situaţiei în care lipsa acestor studii este justificată stiinţific, de exemplu, pentru că secvenţele de acid nucleic nu pătrund în nucleul celulei. Pentru medicamentele utilizate în terapia genică considerate a fi incapabile de integrare se realizează studii de integrare dacă informaţiile privind biodistribuţia indică un risc de transmitere a liniei de germeni.

— Imunogenitate si imunotoxicitate: se studiază potenţialele efecte imunogene si imunotoxice.

4.3. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară

somatică şi produsele obţinute prin inginerie tisulară

4.3.1. Farmacologie

a)Studiile farmacologice primare demonstrează dovada conceptului. Trebuie studiată interacţiunea produselor pe bază de celule cu ţesutul înconjurător.

b)Se determină cantitatea de produs necesară pentru atingerea efectului dorit/dozei eficace si, în funcţie de tipul de produs, frecvenţa de administrare.

(c) se iau în consideraţie studiile farmacologice secundare pentru a se evalua efectele fiziologice potenţiale care nu sunt asociate cu efectul terapeutic dorit al medicamentului pentru terapie celulară somatică, al produsului obţinut prin inginerie tisulară sau al substanţelor suplimentare, deoarece ar putea fi secretate molecule biologic active, pe lîngă proteina (proteinele) de interes, sau proteina (proteinele) de interes ar putea avea situri ţintă nedorite.

4.3.3. Farmacocinetică

(a) Nu sunt necesare studii farmacocinetice convenţionale pentru investigarea absorbţiei, distribuţiei, metabolizării şi excreţiei. Cu toate acestea, se investighează parametri precum viabilitatea, longevitatea, distribuţia, creşterea, diferenţierea şi migrarea, cu excepţia cazurilor în care se prezintă în cerere o justificare corespunzătoare, pe baza tipului de produs în cauză.

(b) Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică şi produsele obţinute prin inginerie tisulară care produc în mod sistematic biomolecule active se iau în vedere distribuţia, durata şi volumul de expresie al acestor molecule.

4.3.3.Toxicologie

a) Se evaluează toxicitatea produsului finit, avînd în vedere teste individuale ale substanţei (substanţelor) active, excipienţilor, substanţelor suplimentare şi ale oricăror impurităţi asociate procesului.

b) Durata observaţiilor poate fi mai mare decît la studiile de toxicitate standard, luîndu-se în considerare durata de viaţă anticipată a medicamentului şi profilul său farmacodinamic şi farmacocinetic. Se furnizează o justificare a duratei.

Nu sunt necesare studii de carcinogenitate şi genotoxicitate convenţionale, cu excepţia celor referitoare la potenţialul tumorigen al produsului.

Se studiază potenţialele efecte imunogene şi imunotoxice.

In cazul produselor pe bază de celule care conţin celule animale, se tratează aspectele specifice de siguranţă asociate, cum ar fi transmiterea la om a agenţilor patogeni xenogeni.

5. CERINŢE SPECIFICE PRIVIND MODULUL 5

5.1. Cerinţe specifice privind toate medicamentele pentru terapii avansate

5.1.1 Cerinţele specifice din această secţiune a părţii IV reprezintă cerinţe suplimentare celor prevăzute în modulul 5 din partea I a prezentei anexe.

5.1.2. Cînd aplicarea clinică a medicamentelor pentru terapii avansate impune o terapie concomitentă specifică şi presupune proceduri chirurgicale, se investighează şi se descrie procedura terapeutică în ansamblu. Se furnizează informaţii cu privire la standardizarea şi optimizarea acestor proceduri în timpul dezvoltării clinice.

In cazul în care dispozitivele medicale utilizate în timpul procedurilor chirurgicale pentru aplicarea, implantarea sau administrarea medica¬mentului pentru terapii avansate pot avea un impact asupra eficacităţii sau siguranţei produsului pentru terapii avansate, se furnizează informaţii cu privire la dispozitivele respective.

Se defineşte expertiza specifică necesară pentru realizarea activi-tăţilor de aplicare, implantare, administrare sau urmărire. Atunci cînd este necesar, se furnizează planul de formare a cadrelor din domeniul sănătăţii în ceea ce priveşte procedurile de utilizare, aplicare, implantare sau administrare a acestor produse.

5.1.3.Avînd în vedere că, datorită naturii medicamentelor pentru terapii avansate, procesul lor de fabricaţie se poate modifica pe parcursul dezvoltării clinice, ar putea fi necesare studii suplimentare pentru demonstrarea comparabilităţii.

5.1.4.In timpul dezvoltării clinice, se abordează riscurile care apar din cauza potenţialilor agenţi infecţiosi sau a utilizării de materiale derivate din surse animale, precum si măsurile luate pentru a reduce aceste riscuri.

5.1.5.Selectarea dozei si graficul de administrare se definesc prin studii de determinare a dozei.

5.1..6 Eficacitatea indicaţiilor propuse se justifică prin rezultate relevante ale studiilor clinice care utilizează criterii de evaluare clinic semnificative pentru destinaţia de utilizare. In anumite condiţii clinice, pot fi necesare dovezi ale eficacităţii pe termen lung. Se prezintă strategia de evaluare a eficacităţii pe termen lung.

5.1.7 In Planul de management al riscurilor se include o strategie pentru urmărirea pe termen lung a siguranţei si eficacităţii.

5.1.8. In cazul medicamentelor combinate pentru terapii avansate, studiile de siguranţă si eficacitate se concep si se derulează pe medica¬mentul combinat în ansamblul său.

5.2.Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie genică

5.2.1.Studii farmacocinetice la om

Studiile farmacocinetice la om includ următoarele aspecte:

(d) studii de excreţie, pentru a investiga excreţia medicamentelor pentru terapie genică;

(e) studii de biodistribuţie;

(f) studii farmacocinetice ale medicamentului si fracţiunilor de expresie a genelor (de exemplu, proteine exprimate sau semnături genomice).

5.2.2.Studii farmacodinamice la om

Studiile farmacodinamice la om vizează expresia si funcţionarea secvenţei de acid nucleic după administrarea medicamentului pentru terapie genică.

5.2.3.Studii de siguranţă

Studiile de siguranţă abordează următoarele aspecte:

a) apariţia vectorului cu competenţă de replicare;

b) apariţia de noi tulpini;

c) rearanjarea secvenţelor genomice existente;

d) proliferarea neoplastică datorată mutagenităţii inserţionale

5.3.Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică

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

Pentru medicamentele utilizate în terapia celulară somatică al căror mod de acţiune se bazează pe producerea de una sau mai multe biomolecule active definite, se abordează profilul farmacocinetic (în special, distribuţia, durata si volumul de expresie) al acestor molecule, dacă este realizabil.

5.3.2.Biodistribuţia, persistenţa si grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică

Biodistribuţia, persistenţa şi grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică se urmăresc pe parcursul dezvoltării clinice.

5.3.3.Studii de siguranţă

Studiile de siguranţă abordează următoarele aspecte:

a) distribuţia şi grefarea după administrare;

b) grefarea ectopică;

c) transformarea oncogenă şi fidelitatea liniei de celule/ţesuturi.

5.4. Cerinţe specifice privind produsele obţinute prin inginerie tisulară

5.4.1. Studii farmacocinetice

In cazul în care studiile farmacocinetice convenţionale nu sunt relevante pentru produsele obţinute prin inginerie tisulară, se urmăresc biodistribuţia, persistenţa şi degradarea componentelor produsului obţinut prin inginerie tisulară în timpul dezvoltării clinice.

5.4.2. Studii farmacodinamice

Se concep studiile farmacodinamice care trebuie adaptate la specificul produselor obţinute prin inginerie tisulară. Se prezintă dovezile de „confirmare a conceptului" şi cinetica produsului pentru obţinerea regenerării, reparării sau înlocuirii vizate. Trebuie avuţi în vedere markerii farmacodinamici adecvaţi asociaţi funcţiei (funcţiilor) şi structurii vizate.

6. Studii de siguranţă

Se aplică secţiunea 5.3.3.