

***Proiect***

**GUVERNUL** **REPUBLICA MOLDOVA**

**HOTĂRÎRE** nr.\_\_

din \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2016

pentru aprobarea proiectului de lege a medicamentului

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Guvernul **HOTĂRĂŞTE:**

Se aprobă şi se prezintă Parlamentului spre examinare proiectul de legeamedicamentului

**Prim-ministru Pavel FILIP**

Contrasemnează:

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
| Ministrul sănătăţii | Ruxanda Glavan |
| Ministrul justiţiei | Vladimir Cebotari |
|  |  |

Proiect

**PARLAMENTUL REPUBLICII MOLDOVA**

**Legea Medicamentului**

Prezenta lege stabileşte bazele juridice pentru reglementarea domeniului farmaceutic și 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 și directiva 2001/20/CE a parlamentului european şi a consiliului din 4 aprilie 2001 de apropiere a actelor cu putere de lege și a actelor administrative ale statelor membre privind aplicarea bunelor practici clinice în cazul efectuării de studii clinice pentru evaluarea produselor medicamentoase de uz uman.

**Titlu 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 și 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 și 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 și derivatul proteinic purificat de tuberculină, toxine pentru reacţiile de hipersensibilitate întîrziată Schick și 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 și 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 și 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 europene 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 și 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 angro a 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 angro.

(19) Intermedierea de medicamente:

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

(20) Obligaţia de serviciu public:

Obligaţia deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă/reprezentantului deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă şi a distribuitorilor angro de a asigura permanent o gamă adecvată de medicamente care să răspundă necesităţilor unui spaţiu geografic determinat, aşa cum sunt formulate şi motivate de către Ministerul Sănătăţii, şi de a livra pe întreg spaţiul respectiv cantităţile solicitate în cel mai scurt termen de la primirea comenzii.

 (21) Reprezentantul deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

Persoana cunoscută în mod obișnuit drept reprezentantul local, desemnată de către deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă să 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 deținătorului 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 primar:

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

(27) Ambalaj secundar:

Ambalajul în care se introduce ambalajul primar.

(28) Etichetare:

informaţiile prezentate pe ambalajul primar sau pe cel secundar

(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, abilitată cu competenţe de reglementare şi supraveghere în domeniul medicamentului, activităţii farmaceutice şi dispozitivelor medicale.

(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. 31, 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 deținătorul 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 deținătorul 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 13 alin. 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 și 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 și 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, deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă; sau

3) istoricul, inclusiv înregistrările și 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 98 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 și 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 punere 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 și 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 ceea ce priveşte substanţele active şi aceeaşi formă farmaceutică ca medicamentul de referinţă şi a cărui bioechivalenţă cu medicamentul de referinţă a fost demonstrată prin studii de biodisponibilitate corespunzătoare..

Diferitele săruri, esteri, eteri, izomeri, amestecuri de izomeri, complecşi sau derivaţi, ai unei substanţe active sunt consideraţi aceeaşi substanţă activă, dacă nu prezintă proprietăţi semnificativ diferite în ceea ce priveşte siguranţa şi/sau eficacitatea. În acest caz, solicitantul trebuie să furnizeze informaţii suplimentare care să dovedească siguranţa şi/sau eficacitatea diferitelor săruri, esteri sau derivaţi ai unei substanţe active autorizate. Diferitele forme farmaceutice orale cu eliberare imediată sunt considerate a fi aceeaşi formă farmaceutică. Solicitantul nu trebuie să furnizeze studii de biodisponibilitate, dacă el poate demonstra că medicamentul generic îndeplineşte criteriile relevante aşa cum sunt ele definite în ghidurile detaliate corespunzătoare.

(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 asistențe farmaceutice orientate spre beneficiul populaţiei. Agenţia stabileşte Nomenclatorul serviciilor farmaceutice prestate de farmacii şi indicatori de asigurare a calităţii lor.

(48) *Studiu clinic:*

Înseamnă orice investigație referitoare la om destinată:

1) să descopere sau să verifice efectele clinice, farmacologice sau alte efecte farmacodinamice ale unuia sau mai multor medicamente;

2) să identifice orice reacții adverse la unul sau mai multe medicamente; sau

3) să studieze absorbția, distribuția, metabolizarea și eliminarea unuia sau mai multor medicamente; cu scopul de a evalua siguranța și/sau eficacitatea medicamentelor respective;

(49) *Studiu clinic intervențional:*

Înseamnă un studiu clinic care îndeplinește oricare din următoarele condiții:

1) alocarea subiectului la o anumită strategie terapeutică se stabilește în prealabil și nu se încadrează în practica clinică uzuală a statului membru în cauză;

2) decizia de a prescrie medicamentele pentru investigație clinică este luată împreună cu decizia de a include subiectul în studiul clinic; sau

3) subiecților li se aplică proceduri de diagnostic sau de monitorizare suplimentare, pe lângă procedurile din cadrul practicii clinice uzuale;

(50) *Studiu clinic intervențional cu nivel redus de intervenție:*

Înseamnă un studiu clinic intervențional care îndeplinește toate condițiile următoare:

1) medicamentele pentru investigație clinică, cu excepția celor placebo, sunt autorizate;

2) conform protocolului studiului clinic intervențional,

3) medicamentele pentru investigație clinică sunt utilizate în conformitate cu condițiile stabilite în autorizația de punere pe piață; sau

4) utilizarea medicamentelor este bazată pe dovezi și susținută de dovezi științifice publicate cu privire la siguranța și eficacitatea respectivelor medicamente pentru investigație clinică în oricare din statele membre în cauză; și

5) procedurile suplimentare de diagnostic sau de monitorizare nu reprezintă mai mult de un risc suplimentar minim sau o contribuție suplimentară minimă în ceea ce privește siguranța subiecților în raport cu practica clinică uzuală din oricare dintre statele membre în cauză;

(51) *Studiu nonintervențional:*

Înseamnă un studiu clinic, altul decât un studiu clinic intervențional;

(52) *Medicament pentru investigație clinică:*

Înseamnă un medicament care se testează ori se utilizează ca referință, inclusiv ca placebo, într-un studiu clinic intervențional;

(53) P*ractică clinică uzuală:*

Înseamnă regimul de tratament utilizat de regulă pentru tratarea, prevenirea sau diagnosticul unei boli sau a unei afecțiuni;

(54) *Medicament pentru investigație clinică pentru terapie avansată:*

Înseamnă un medicament pentru investigație clinică care este un medicament pentru terapie avansată, astfel cum este definit la articolul 2 alineatul (1) litera (a) din Regulamentul (CE) nr. 1394/2007 al Parlamentului European și al Consiliului (1);

(55) *Medicament auxiliar:*

Înseamnă: un medicament utilizat pentru necesitățile unui studiu clinic intervențional, astfel cum se descrie în protocol, dar nu ca medicament pentru investigație clinică;

(56) *Medicament pentru investigație clinică autorizat:*

Înseamnă un medicament autorizat în conformitate cu legislaţia naţională, indiferent de modificările aduse etichetării medicamentului, utilizat ca medicament pentru investigație clinică;

(57) *Medicament auxiliar autorizat:*

Înseamnă un medicament autorizat în conformitate cu legislaţia naţională, indiferent de modificările aduse etichetării medicamentului, utilizat ca medicament auxiliar;

(58) *Comisia de etică:*

Înseamnă un organism independent înființat într-un stat membru, în conformitate cu dreptul statului membru respectiv și abilitat să emită avize în sensul prezentului regulament, luând în considerare punctele de vedere ale nespecialiștilor, în special pacienți sau organizații ale pacienților; - din rgulamentul 539:11\* Din HG 18.01.2016 CNEESC

*Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic* – organism independent, în care Ministerul Sănătăţii are calitatea de fondator, compus din profesionişti în domeniul sănătăţii şi din membri care nu sînt medici, care are sarcina de a proteja drepturile, siguranţa şi confortul subiecţilor la un studiu clinic şi de a asigura publicul în această privinţă, în special prin formularea unor recomandări asupra protocolului de studiu, a aptitudinii investigatorilor şi a calităţii adecvate a instalaţiilor, precum și asupra metodelor și documentelor care trebuie utilizate pentru a informa subiecţii studiului în scopul obţinerii consimţămîntului lor în deplină cunoştinţă de cauză;

(59) *Amendament substanțial:*

Înseamnă orice modificare referitoare la orice aspect al studiului clinic intervențional care se efectuează după notificarea autorităţii competente și care este susceptibilă de a avea un impact substanțial asupra siguranței sau drepturilor subiecților sau asupra fiabilității și robusteții datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional;

(60) *Sponsor:*

Înseamnă o persoană fizică, o societate, o instituție sau o organizație care răspunde de inițierea, gestionarea și organizarea finanțării studiului clinic intervențional;

(61) *Investigator:*

Înseamnă o persoană fizică care răspunde de desfășurarea studiului clinic intervențional într-un loc de desfășurare a studiului clinic intervențional;

(62) *Investigator principal:*

Înseamnă un investigator care este conducătorul responsabil al unei echipe de investigatori care desfășoară un studiu clinic intervențional într-un loc de desfășurare a studiului clinic intervențional;

(63) *Subiect:*

Înseamnă o persoană fizică care participă la un studiu clinic intervențional, fie ca primitor al unui medicament pentru investigație clinică, fie în calitate de control; *18\*:*Persoană care nu a împlinit vîrsta de 18 ani şi respectiv nu are competență legală pentru a-și da consimțământul în cunoștință de cauză.

(64) *Minor:*

 Înseamnă un subiect a cărui vârstă, în conformitate cu legislația statului membru în cauză, este sub vârsta de competență legală pentru a-și da consimțământul în cunoștință de cauză;

(65) *Subiect aflat în incapacitate:*

Înseamnă un subiect care, din alte motive decât vârsta de competență legală pentru a- și da consimțământul în cunoștință de cauză,este incapabil să-și dea consimțământul în cunoștință de cauză în conformitate cu legislația naţională;

(66) *Reprezentant desemnat legal:*

Înseamnă o persoană fizică sau juridică, o autoritate sau un organism care, în conformitate cu legislația statului membru în cauză, este abilitat să-și dea consimțământul în cunoștință de cauză în numele unui subiect aflat în incapacitate sau pentru un minor;

(67) *Consimțământ în cunoștință de cauză:*

Înseamnă exprimarea în mod liber și voluntar de către un subiect a voinței sale de a participa într-un anumit studiu clinic intervențional, după ce a fost informat cu privire la toate aspectele legate de studiul clinic intervențional care sunt relevante pentru decizia subiectului privind participarea sau, în cazul minorilor și al subiecților aflați în incapacitate, o autorizație sau acord din partea reprezentantului lor desemnat legal privind participarea la studiul clinic intervențional;

*(68) Protocol:*

Înseamnă un document care descrie obiectivele, proiectul, metodologia, aspectele statistice și organizarea unui studiu clinic intervențional. Termenul „protocol” înglobează versiunile succesive ale protocolului și modificările acestuia;

(69) *Broșura investigatorului:*

Înseamnă o culegere de date clinice și non-clinice privind medicamentul sau medicamentele pentru investigație clinică care sunt relevante pentru studiul acestor medicamente în cazul utilizării la oameni;

(70) Fabricație:

Înseamnă fabricația totală sau parțială, precum diferitele procese de dozare, ambalare și etichetare (inclusiv procedeul orb);

(71) *Începutul unui studiu clinic intervențional:*

Înseamnă primul act de recrutare a unui potențial subiect pentru un studiu clinic intervențional specific, dacă nu este definit altfel în protocol;

(72) *Închiderea unui studiu clinic intervențional:*

Înseamnă ultima vizită a ultimului subiect, sau un alt moment ulterior, astfel cum este definit în protocol;

(73) *Încetarea anticipată a unui studiu clinic intervenționa:*

Înseamnă terminarea prematură a unui studiu clinic intervențional din orice motiv înainte de îndeplinirea condițiilor specificate în protocol;

(74) *Întreruperea temporară a unui studiu clinic intervențional:*

Înseamnă o întrerupere, neprevăzută în protocol, a desfășurării unui studiu clinic intervențional de către sponsor, acesta având intenția de a relua studiul clinic intervențional;

(75) *Suspendarea unui studiu clinic intervențional:*

Înseamnă întreruperea desfășurării studiului clinic intervențional;

(76) *Bună practică în studiul clinic:*

Înseamnă un ansamblu de cerințe etice și științifice privind calitatea pentru proiectarea, desfășurarea, realizarea, monitorizarea, auditarea, înregistrarea, analiza și raportarea studiilor clinice intervenționale, care să asigure faptul că drepturile, siguranța și bunăstarea subiecților sunt protejate și că datele generate în cadrul studiului clinic intervențional sunt fiabile și solide;

(77) *Inspecție:*

Înseamnă activitatea întreprinsă de o autoritate competentă care constă în examinarea oficială a documentelor, locurilor de desfășurare, înregistrărilor, sistemelor de asigurare a calității și a oricărui alt element care, în conformitate cu avizul autorității competente, au legătură cu studiul clinic intervențional și care se pot afla la locul de desfășurare a studiului clinic intervențional, în localurile sponsorului și/sau ale organismului de cercetare subcontractant sau în orice altă instituție pe care autoritatea competentă consideră că este necesar să o inspecteze;

(78)*Eveniment advers:*

Înseamnă orice incident medical nedorit survenit la un subiect căruia îi este administrat un medicament și care nu are neapărat o legătură de cauzalitate cu tratamentul respectiv;

(79) *Eveniment advers grav:*

Înseamnă orice incident medical nedorit care, indiferent de doză, necesită spitalizare sau prelungirea spitalizării, provoacă un handicap sau o incapacitate importantă sau de durată sau determină o anomalie sau o malformație congenitală, pune în pericol viața sau cauzează moartea;

(80) *Raport privind studiul clinic:*

Înseamnă un raport privind studiul clinic intervențional prezentat într-un format ușor accesibil care însoțește -o cerere pentru autorizația de punere pe piață.

**Titlul 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 și în definiţia unui produs reglementat de altă lege naţională, se aplică prevederile prezentei legi.

(3). Fără a aduce atingere prevederilor alin. (1) și ale art. 3 alin.(4) se aplică fabricării de medicamente destinate exclusiv exportului precum și produselor intermediare, substanţelor active și excipienţilor.

(4) Aplicarea prevederilor alin. (1) se face fără a aduce atingere prevederilor art. 38 şi 62.

**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 și 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 subalin.7) alin. 1., al prezentului articol este autorizată de Agenţie. Aceasta se asigură că cerinţele privind trasabilitatea și farmacovigilenţa, precum și standardele de calitate specifice prevăzute la subalin. 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 și a lucrătorilor împotriva pericolelor radiaţiilor ionizante.

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

(5) Pentru a răspunde unor nevoi speciale, să excludă din dispoziţiile prezentei legi acele medicamente care sunt furnizate ca răspuns la o comandă loială și nesolicitată, elaborate în conformitate cu specificaţiile unui profesionist autorizat din domeniul sănătăţii şi destinate pacienţilor aflaţi sub directa sa responsabilitate. Condiţiile de excludere se stabilesc prin ordin al ministrului sănătăţii.

 (6) Agenția poate autoriza temporar distribuţia unui medicament neautorizat în situaţia unei suspiciuni de epidemie sau în cazul unei epidemii confirmate cu agenţi patogeni, toxine, precum şi în cazul unei suspiciuni de răspândire ori răspândire confirmată de agenţi chimici sau radiaţii nucleare care ar putea pune în pericol sănătatea populaţiei ori în alte cazuri de necesitate neacoperite de medicamentele autorizate, în condiţiile stabilite prin ordin al ministrului sănătăţii.

 (7). Fără să aducă atingere alin. (5) Agenţia stabileşte dispoziţii pentru a asigura că răspunderea civilă sau administrativă a deținătorului 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.

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

**Titlu III**

**PUNEREA PE PIAŢĂ**

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

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

(1) Niciun medicament nu poate fi pus pe piață Republica 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 și orice modificări şi extensii trebuie la rîndul lor să obţină o autorizaţie în conformitate cu alin. (1) al prezentului articol sau să fie incluse în autorizaţia de punere pe piaţă. Toate aceste autorizaţii de punere pe piaţă se consideră ca aparinând aceleiaşi autorizaţii generale de punere pe piaţă, în special în scopul aplicării alin (1) al articolului 8.

(3) Deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă este responsabil pentru punerea pe piaţă a medicamentului. Desemnarea unui reprezentant nu exonerează deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă de răspunderea juridică.

(4) Autorizaţia menţionată la alin. (1) al prezentului articol, este necesară, de asemenea, și pentru generatorii de radionucleizi, truse, precursorii radionuclidici și 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.

(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 și 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 și 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 și 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 secundar, cuprinzînd menţiunile prevăzute la articolul 26, şi a ambalajului primar 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 punerea 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 și 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 și 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 și 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 și 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 și 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 și o descriere detaliată a componenţilor sistemului care pot afecta compoziţia sau calitatea preparării radionuclidului de filiaţie;

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

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

1. Prin derogare de la prevederile art. 6 alin (3) subalin. 9) și legislaţiei privind secretul comercial şi accesul la informaţie, fără a aduce atingere legislaţiei privind protecţia proprietăţii industriale, solicitantul nu trebuie să furnizeze rezultatele testelor preclinice şi ale studiilor clinice, dacă poate demonstra că medicamentul este un generic al unui medicament de referinţă care este sau a fost autorizat în modul corespunzător oriunde în lume de cel puţin cinci ani.

Un medicament generic autorizat potrivit prezentei prevederi nu va fi comercializat înainte de trecerea a șapte ani de la autorizarea iniţială a medicamentului de referinţă.

Alin. (1) se aplică şi în cazul în care medicamentul de referinţă nu a fost autorizat în Republica Moldova, iar cererea pentru medicamentul generic a fost depusă. În acest caz, solicitantul trebuie să indice în documentaţia depusă numele statului în care medicamentul de referinţă este sau a fost autorizat, suplimentat cu confirmarea faptului că medicamentul de referinţă este sau a fost autorizat, compoziţia completă a medicamentului de referinţă şi, dacă este cazul, altă documentaţie relevantă emisă de către autoritatea competentă din statul indicat. Agenția poate solicită autorităţii competente din statul indicat confirmarea că medicamentul de referință este sau a fost autorizat.

1. Perioada de șapte ani, menţionată în alin.(1) poate fi prelungită pînă la maximum opt ani în cazul în care, în perioada de protecţie a datelor testării, menționate la art. 6 alin (3) subalin. 9), de cinci ani, începînd de la data autorizării, deținătorul autorizaţiei de punere pe piață obţine o autorizaţie pentru una sau mai multe indicaţii terapeutice noi şi despre care, în urma evaluării ştiinţifice anterioare autorizării lor, se consideră că aduc un beneficiu clinic semnificativ în comparaţie cu terapiile existente, cu condiţia de a efectua şi prezenta studii preclinice sau clinice semnificative în ceea ce priveşte noua indicaţie.
2. În perioada de protecţie a datelor testării, menționate la art. 6 alin (3) subalin. 9), de cinci ani, începînd de la data autorizării, pentru medicamentele referință nici un alt producător nu va putea face referire la documentaţia preclinică şi clinică conţinută în dosarul de înregistrare a medicamentului, în scopul examinării unei cereri de obţinere a autorizării plasării pe piaţă a unui medicament generic, decît cu acordul deţinătorului datelor testării, menționate la art. 6 alin (3) subalin. 9), medicamentului de referință. La expirarea termenului de protecţie a datelor testării referirea la documentaţia preclinică şi clinică conţinută în dosarul de înregistrare a medicamentului va fi realizată fără acordul deţinătorului datelor testării medicamentului de referință. În cazul în care pentru medicamentul generic a fost obţinută autorizarea plasării pe piaţă pe teritoriul Republicii Moldova anterior solicitării unei astfel de autorizări de către deținătorul medicamentului de referință, drepturile acordate conform prezentului articol nu vor putea fi invocate în privinţa acestui medicament generic.
3. În cazul în care medicamentul nu se încadrează în categoria medicamentului generic prevăzută la art. 1 alin. (46) sau în cazul în care bioechivalenţa nu poate fi demonstrată prin studii de biodisponibilitate sau în cazul unor modificări privind substanţa sau substanţele active, indicaţiile terapeutice, dozajul, forma farmaceutică sau calea de administrare, în raport cu medicamentul de referinţă, solicitantul este obligat să prezinte rezultatele testelor preclinice sau studiilor clinice corespunzătoare.
4. În cazul în care un medicament biologic similar unui produs biologic de referință nu îndeplinește condițiile din definiția medicamentelor generice în special din cauza diferențelor legate de materiile prime sau de procesele de fabricație a medicamentului biologic și a medicamentului biologic de referință, trebuie să se furnizeze rezultatele testelor preclinice sau ale studiilor clinice adecvate referitoare la aceste condiții. Tipul și cantitatea datelor suplimentare care trebuie furnizate trebuie să îndeplinească criteriile relevante prevăzute la anexa I și de orientările detaliate aferente. Nu se furnizează rezultatele altor teste și studii din dosarul medicamentelor de referință.
5. Prin derogare de la prevederile art. 6 alin (3) subalin. 9) și legislaţiei privind secretul comercial şi accesul la informaţie, fără a aduce atingere legislaţiei privind protecţia proprietăţii industriale, solicitantul nu trebuie să furnizeze rezultatele testelor preclinice şi ale studiilor clinice, dacă poate demonstra că medicamentul sau substanţele active ale medicamentului se află în uz medical bine stabilit în Republica Moldova sau Uniunea Europeană de cel puţin zece ani și prezintă o eficiență recunoscută și un nivel acceptabil de siguranță în temeiul condițiilor prevăzute la anexa I. În acest caz, rezultatele testelor și studiilor sunt înlocuite de o documentație științifică corespunzătoare.
6. În cazul medicamentelor ce conțin substanţe active care intră în compoziţia unor medicamentelor autorizate, dar care nu au fost încă utilizate într-o combinaţie în scop terapeutic, este obligatorie prezentarea rezultatelor unor noi teste preclinice şi studii clinice în legătură cu acea combinaţie, conform prevederilor art. 6 alin (3) subalin. 9), dar nu este necesară furnizarea referinţelor ştiinţifice privind fiecare substanţă activă.

**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 și cantitativă în substanţe active și 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 și măsuri de precauţie la utilizare, iar pentru medicamentele imunologice, măsuri speciale de precauţie aplicabile persoanelor care manipulează aceste medicamente și 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 primar 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)deținătorul 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 pus pe piață. 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 art. 6 alin.(3), să fie prezentate Agenţiei, ele să fie întocmite și semnate de experţi avînd calificarea tehnică sau profesională necesară, care este prezentată într-un succint curriculum vitae.

(3) Persoanele avînd calificarea tehnică și profesională menţionată la alin.(2), 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 fabricate și puse pe piaţa Republicii Moldova trebuie să fie autorizate conform articolul 11 și articolul 12.

Agenţia stabileşte o procedură de autorizare simplificată specială pentru medicamentele homeopatice menţionate la articolul 11, care să fie aprobată prin ordin al Ministerului Sănătății.

**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 și 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, Ministerul Sănătății poate modifica dispoziţiile subalin. 3) al prezentului articol, la propunerea Agenției. 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 și regulamentul de procedură prevăzute la articolul 14 alin.(1) şi la articolele 18-21, articolul 94 alin (14) şi articolul 95 alin. (1), 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 și 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 și de control al remediului (remediilor) homeopatic(e) şi de justificare a uzului homeopatic pe baza unei bibliografii adecvate;

3) dosarul de fabricaţie și control pentru fiecare formă farmaceutică şi o descriere a metodei de diluare și 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 secundar şi ale ambalajului primar 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 și se etichetează în conformitate cu articolul 6, articolul 8 și 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 și 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) subalin. 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 cînd 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 și deținătorul 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 și documentele:

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

b) rezultatele testelor farmaceutice prevăzute la articolul 6 alin. (3) subalin. 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). subalin. 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, incluzând 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) subalin. 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) subalin. 3) al prezentului articol, este îndeplinită chiar dacă produsul nu a fost pus pe piață 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 13 alin.(1), (2) și (3) 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 subalin.1. și subalin. 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 și ghidul privind buna practică de fabricaţie cu privire la produsele medicamentoase de uz uman și 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 și prospectul însoţitor să precizeze şi natura tradiţiei în cauză.

(14) În plus faţă de cerinţele articolelor 65 - 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. și 8., Agenţia:

1) trebuie să verifice dacă informaţiile prezentate în sprijinul cererii sunt în conformitate cu articolul 6, 8, și 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 și 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 deținătorul 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 și 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 și 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 și 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 și pot fi soluţionate doar după punerea 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 și 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 deținătorului de autorizaţie de punere pe piaţă după obţinerea autorizaţiei.

(1) După eliberarea unei autorizaţii de punere pe piaţă, deținătorul 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 și tehnic şi să introducă toate modificările necesare pentru a face posibile fabricaţia și controlul medicamentului prin metode ştiinţifice general acceptate. Aceste modificări sunt supuse aprobării de către Agenţie, după caz.

(2) deținător 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, și 9 sau la anexa 1.

1) În special, deținătorul 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 și orice alte informaţii noi care ar putea influenţa evaluarea beneficiilor și riscurilor medicamentului în cauză.

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

(3)Deținătorul 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 deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă să comunice date care să demonstreze că raportul riscuri/beneficii rămîne favorabil. Deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite in termen legal un răspuns prompt și exhaustiv la orice astfel de solicitare. Agenţia poate să solicite deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă să transmită o copie a dosarului standard al sistemului de farmacovigilenţă. Deținătorul 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) și 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, deținătorul 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 și rapoartele periodice actualizate privind siguranţa transmise în conformitate cu titlul IX, precum și 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 punerea 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) și (4) Aceste derogări trebuie justificate temeinic.

**Articolul 21. Răspunderea penală și civilă**

Obţinerea autorizaţiei de punere pe piaţă nu afectează răspunderea civilă și penală a deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă și 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 și 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 și cantitativă declarată.

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

(3) Solicitantul sau deținătorul 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

(1) În vederea acordării unei autorizaţii de punere pe piaţă pentru un medicament autorizat conform procedurii centralizate de către Agenţia Europeană pentru Medicamente (EMA), sau autorizat în cel puţin o ţară din Spaţiul Economic European sau Elveţia, SUA, Canada, Japonia, Australia, 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 60 zile de la depunerea unei cereri valabile.

**Titlul IV**

**FABRICAŢIE ŞI IMPORT**

**Articolul 25.** Autorizarea fabricaţiei și 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 și pentru cea parţială, precum și 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 și pentru importuri în Republica Moldova. Prezentul titlu şi articolul 96 alin (5) se aplică în acelaşi mod pentru importuri ca și pentru fabricaţie.

(4) Informaţiile privind autorizaţia prevăzută la alin. (l) al prezentului articol se introduc în baza de date a Agenţiei menţionată la articolul 97.

**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 și posibilităţi de control în acord cu prevederile regulilor de bună practică de fabricaţie a medicamentelor și 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 și 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 și 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 deținătorul 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 deținătorului autorizaţiei de fabricaţie

(1) Deținătorul autorizaţiei de fabricaţie este obligat să:

1) posede personal calificat conform prevederilor legale existente în Republica Moldova, atît pentru fabricaţie cît și 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 și 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 și distribuite în conformitate cu bunele practici de distribuţie pentru substanţele active. Deținătorul autorizaţiei de fabricaţie verifică respectarea de către producătorul şi distribuitorii de substanţe active a bunelor practici de fabricaţie și a bunelor practici de distribuţie prin realizarea auditurilor la locul de fabricaţie și de distribuţie ale producătorului și ale distribuitorilor de substanţe active. Deținătorul autorizaţiei de fabricaţie verifică respectarea fie el însuşi, fie prin intermediul altui agent economic, care acţionează în numele său în temeiul unui contract.

Deținătorul 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 și sursa, utilizarea preconizată a excipienţilor şi cazurile anterioare de neajunsuri calitative. Deținătorul 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 deținătorul 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 și calitatea substanţelor active și a excipienţilor.

**Articolul 31**. Fabricarea de substanţe active

(1) Prezenta lege include prevederi către fabricarea totală a substanţelor active folosite ca materii prime, cît și 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 și 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 și tehnice în fabricaţia medicamentelor.

(3) Agenția 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 și 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 și transparente și 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 6 și articolul 30 alin. (1). subalin.6).

(5) Cerinţa prevăzută la alin. (4) subalin. 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 și 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. (1) subalin.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 și 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, deținătorul autorizaţiei de fabricaţie verifică dacă medicamentul respectiv este autentic şi dacă nu a fost modificat ilicit;

2) deținătorul autorizaţiei de fabricaţie respectă dispoziţiile articolului 40 alin. (1) subalin. 14) prin înlocuirea elementelor de siguranţă menţionate cu elemente de siguranţă echivalente în ceea ce priveşte posibilitatea de a verifica autenticitatea, identitatea și de a furniza dovezi privind modificarea ilicită a medicamentului. O astfel de înlocuire se efectuează fără a deschide ambalajul primar în sensul definiţiei de la articolul 1 alin. (2).

Elementele de siguranţă sunt considerate echivalente, dacă:

a) respectă cerinţele prevăzute în legislaţie și 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) Deținătorii 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 și deţinerea autorizaţiei de fabricaţie

(1) Agenţia va elibera autorizaţie de fabricaţie numai întreprinderii care dispune în permanenţă și 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 deținătorul 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 și practice în domeniul farmacie, medicină, veterinară, chimie, farmaceutică și 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 și 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 și 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 și cursuri echivalente de către Republica Moldova.

(5) Cursul trebuie să includă studii teoretice și 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 și aplicată (medicală);

7) fiziologie;

8) microbiologie;

9) farmacologie;

10) tehnologie farmaceutică;

11) toxicologie;

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

(6) 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 și analiză cantitativă a substanţelor active, precum și alte teste și 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 și 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 și verificat în conformitate cu legislaţia în vigoare din Republica Moldova și 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 și 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 și verificări necesare pentru asigurarea calităţii medicamentelor în conformitate cu cerinţele autorizaţiei de punere pe piaţă.

4) în cazul medicamentelor destinate punerii pe piață în Republica Moldova, persoana calificată menţionată la articolul 34, se asigură că elementele de siguranţă menţionate la articolul 40, alin. (1), subalin. 14), au fost aplicate pe ambalaj.

Loturile de medicamente care au fost supuse acestor controale în Comunitatea Europeana, și 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 și 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 și 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 și 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 și 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 AMDM și altor autorităţilor abilitate va întreprinde măsurile necesare pentru a preveni punerea în circulaţie a medicamentelor care sunt puse 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.

**Titlu V**

**ETICHETARE și PROSPECT**

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

(1) Pe ambalajul secundar al medicamentelor sau, în cazul în care nu există ambalaj secundar, pe ambalajul primar 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 și 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 și 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 și adresa deținătorului 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 alin.(2)., elemente de siguranţă care să permită distribuitorilor angro și persoanelor autorizate sau îndreptăţite să furnizeze medicamente populaţiei:

a) să verifice autenticitatea medicamentului; și

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

(2) Medicamentele care se eliberează pe bază de prescripţie medicală au elementele de siguranţă menţionate la articolul 40 alin.(1) subalin.(14)cu excepţia cazului în care sunt incluse în lista întocmită în conformitate cu alin. (3) subalin. 2) de la prezentul articol.

Medicamentele care nu se eliberează pe bază de prescripţie medicală nu au elementele de siguranţă menţionate la articolul 40 alin.(1) subalin.(14)cu excepţia cazului în care sunt incluse în lista întocmită în conformitate cu alin. (3) subalin. 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 40 alin.(1) subalin.(14)în scopul de a stabili normele detaliate pentru elementele de siguranţă prevăzute la articolul 40 alin.(1) subalin.(14)

Masurile adoptate de Agenţie prevăd:

1) caracteristicile și specificaţiile tehnice ale identificatorului unic al elementelor de siguranţă prevăzute la articolul 40 alin.(1) subalin.(14)care permite verificarea autenticităţii medicamentului și 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 40 alin.(1) subalin.(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 și frecvenţa cazurilor anterioare de medicamente falsificate raportate în Uniune și în ţări terţe și 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 și 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 40 alin.(1) subalin.(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 40 alin.(1) subalin.(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 și 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 și accesibilitatea sistemului de repertorii în care sunt păstrate informaţiile privind elementele de siguranţă, care să permită verificarea autenticităţii şi identificarea medicamentelor, în conformitate articolul 40 alin.(1) subalin.(14)).

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

4. La adoptarea măsurilor menţionate la alin.(3) 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 și confidenţialitatea datelor generate de utilizarea elementelor de siguranţă; şi

4) raportul cost-eficacitate al măsurilor.

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

(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 primare sub formă de blistere trebuie să fie înscrise cel puţin următoarele informaţii:

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

— numele deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă a produsului;

— data expirării;

— seria de fabricaţie.

(3) Pe ambalajele primare de dimensiuni mici, pe care nu pot fi menţionate informaţiile prevăzute la articolul 40 și 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 și 45 trebuie să fie uşor de citit şi de înţeles şi rezistente la ştergere.

(5) Denumirea medicamentului, prevăzută la articolul 40 alin. (1), trebuie să figureze pe ambalaj și în format Braille. Deținător 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 secundar sau pe ambalajul primar.

**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 și 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 și 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 și 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 și adresa deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă;

g) numele și 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 și uşurinţa folosirii.

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

(1) Una sau mai multe machete ale ambalajului secundar şi ale ambalajului primar 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 adeținătorui autorizaţiei de punere pe piaţă.

**Articolul 45.** Pictograme și simboluri

Ambalajul secundar şi prospectul pot include simboluri sau pictograme avînd drept scop clarificarea anumitor informaţii menţionate la articolul 40 şi la articolul 43 alin. (1), precum și 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 și 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 și 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 secundar 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 și 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 și 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 și precauţii speciale pentru distrugerea ambalajelor şi a conţinutului neutilizat al acestuia

**Articolul 48.** Eticheta și 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 deținătorului 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.

**Titlu 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 alin. 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 și 1971 sau

2) în cazul în care este utilizat incorect, medicamentul poate prezintă 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 și 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 și 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 52.

**Titlu VII**

**DISTRIBUŢIA ANGRO A MEDICAMENTELOR ŞI INTERMEDIEREA DE MEDICAMENTE**

**Articolul 54.** Autorizarea distribuţiei de medicamente

(1) Fără a aduce atingere articolului 4, 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 și 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 deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă și care importă un medicament în Republica Moldova îşi notifică intenţia de a importa produsul deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă și 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, deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă și 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 și activităţi de distribuţie angro, aceste persoane trebuie să facă obiectul autorizării prevăzute la alin. 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 deținător de la obligaţia de a deţine o autorizaţie de fabricaţie și de a se conforma condiţiilor stabilite în acest sens, chiar și 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 și 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 și 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 deținătorul autorizaţiei de distribuţiei

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

1) trebuie să permită accesul în orice moment la spaţiile, instalaţiile și 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 secundar, 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 deținător 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), subalin.14);

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 și orientările privind bunele practici de distribuţie a medicamentelor, astfel cum sunt prevăzute la articolul 60;

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

9) trebuie să informeze imediat Agenţia şi, după caz, deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă cu privire la medicamentele pe care le recepţionează sau care le sunt oferite și 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,deținătorii 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,deținătorii 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,deținătorii autorizaţiei de distribuţie angro trebuie să verifice dacă intermediarii implicaţi îndeplinesc cerinţele prevăzute în prezenta lege.

(4) Deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a unui medicament și distribuitorii respectivului medicament introdus efectiv pe piaţă în Republica Moldova asigură, în limita responsabilităţilor lor, aprovizionarea corespunzătoare și 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 și să fie proporţionale cu obiectivul acestei protecţii, în conformitate cu normele tratatului, în special cele privind libera circulaţie a mărfurilor și 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 angro autorizat trebuie să anexeze un document care să indice (includă):

— data;

— denumirea şi forma farmaceutică a medicamentului;

— cantitatea furnizată;

— numele şi adresa furnizorului și ale expeditorului ;

— numărul lotului de medicamente, cel puţin pentru produsele care prezintă elementele de siguranţă menţionate la articolul 40 alin. (1) subalin. 14).

(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 distribuție

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

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

Prezentul titlu se aplică medicamentelor homeopatice.

**Articolul 62.** Obţinerea și 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 și 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 și 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 și 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) subalin. 4)-9) se aplică și intermedierii de medicamente.

(2) Pot să intermedieze medicamente doar agenţii economici înregistraţi la Agenţie și 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. Aceștia 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.

**Articolul 64.** 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 medicamentelor de uz uman presupune vînzarea prin internet, poştă, etc.

**Titlu VIII**

**PUBLICITATEA**

**Articolul 65.** 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 și de cazare ocazionate de acestea.

(2) Dispoziţiile prezentului capitol nu reglementează următoarele:

1) etichetarea și 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 și materialele documentare cum ar fi, schimbări ale ambalajului, atenţionări privind reacţiile adverse în cadrul precauţiilor generale de administrare a medicamentelor, cataloage comerciale și 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 66.** 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 și 1971.

(1) Pot face obiectul publicităţii destinate publicului larg acele medicamente care prin compoziţia și 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 și aprobate de autorităţile competente ale statelor membre.

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

**Articolul 67.** 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 68.** 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 66 alin. (3);

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 69.** 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 și să elibereze medicamente”

3) informaţiile din rezumatul caracteristicilor produsului 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 și cu indicarea exactă a sursei.

**Articolul 70.** 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 74 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 71.** 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 și 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 și 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 72.** 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 și datată, din partea persoanei abilitată să elibereze prescripţii medicale;

3) cei care distribuie mostre să menţină un sistem adecvat de control și 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 și 1971.

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

**Articolul 73.** 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 74.** Responsabilitatea pentru publicitate a deținătorului de autorizaţie de punere pe piaţă.

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

(2) Deținătorul 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 și 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 70 alin. (2) și (3);

4) furnizează Agenţiei toate informaţiile și 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 către deținător autorizaţiei de punere pe piaţă și 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 75. Publicitatea medicamentelor homeopate**

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

**Titlu IX**

**FARMACOVIGILENŢĂ**

**Capitolul I DISPOZIŢII GENERALE**

**Articolul 76.** Sistemul de farmacovigilenţă

(1) Agenţia operează 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 și 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 și 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 și standardizarea internaţională a măsurilor tehnice din domeniul farmacovigilenţei este asigurată de Agenţie, avînd în vedere cerinţele EMA.

**Articolul 77.** 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 către deținător autorizaţiei de punere pe piaţă; în acest context pot fi implicate organizaţiile consumatorilor, organizaţiile pacienţilor și 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 și 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 și care fac obiectul unui raport privind reacţiile adverse suspectate, acordînd atenţia corespunzătoare denumirii comercială a medicamentului în conformitate cu articolul 1 alin (24) și seria;

5) Agenţia adoptă măsurile necesare pentru a se asigura că unui deținător 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 subalin. 1) și subalin. 5) al prezentului articolului medicii, farmaciştii şi alte cadre medicale au obligaţia de a raporta reacţiile adverse și 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 78.** Implimentarea sistemului de farmacovigilenţă de către deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă.

(1) Deținătorul 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, deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă efectuează o evaluare ştiinţifică a tuturor informaţiilor, ia în considerare opţiunile existente pentru minimizarea şi prevenirea riscurilor și adoptă măsurile necesare, după caz. Deținător 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 și 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, deținătoruilui 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 și condiţii referitoare la autorizaţia de punere pe piaţă în conformitate cu articolele 17, 18;

5) să actualizeze sistemul de gestionare a riscurilor și 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 și îşi desfăşoară activitatea în Republica Moldova și este responsabilă cu crearea și gestionarea sistemului de farmacovigilenţă. Deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă trimite Agenţiei numele și detaliile de contact ale persoanei calificate.

**Articolul 79.** Sistem de gestionare a riscurilor

1. Fără a aduce atingere alin. (2), (3).si (4), al prezentului articol, deținătorii 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) subalin. 3), să opereze un sistem de gestionare a riscurilor pentru fiecare medicament.

(2) Agenţia impune deținătorul unei autorizaţii de punere pe piaţă obligaţia să opereze un sistem de gestionare a riscurilor menţionat la articolul 78 alin. (3) subalin. 3) dacă există preocupări privind riscurile care pot influenţa raportul riscuri/beneficii al unui medicament autorizat. În acest context, Agenţia solicită, de asemenea, deținătorului 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 deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă posibilitatea de a prezenta în scris observaţii referitoare la impunerea obligaţiei în termenul stabilit de aceasta, la cererea deținătorul 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 deținătorul 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 punerii pe piață, astfel cum este prevăzut la articolul 18 alin. (1).

**Articolul 80.** 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 și tarife de la deținătorii 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 și COMUNICĂRI**

**Articolul 81. Informaţii publice**

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

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

(b) rezumatele caracteristicilor produselor și 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 și de către pacienţi, inclusiv privind formularele electronice standard structurate.

(2) De îndată ce deținătorul 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.

Deținătorul 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) și 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 și EVALUAREA DATELOR DE FARMACOVIGILENŢĂ**

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

**Articolul 82**. Transmiterea rapoartelor privind reacţiile adverse suspectate de către deținătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă

(1)Deținătorii 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.

Deținătorii 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 privind studiile clinice.

(2) Deținătorii 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) Deținătorii 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 și în alte ţări în termen de 15 zile de la data la care deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă în cauză a luat cunoştinţă de eveniment. Deținătorii 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 și care au loc în Republica Moldova în termen de 90 de zile de la data la care deținătorul 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 și literatura medicală care fac obiectul monitorizării, de Agenţie,deținător 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 și raportează orice reacţie adversă suspectată.

(4) Deținătorii 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 83.** 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 și de către pacienţi.

Dacă este cazul, Agenţia implică pacienţii şi cadrele medicale în monitorizarea oricăror rapoarte pe care le primesc pentru a respecta articolul 77 alin. (1) subalin. 3) şi subalin. 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 deținător al unei autorizaţii de punere pe piaţă, Agenţia poate implica deținătorul 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. Deținătorii 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 și 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 deținătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă obligaţii suplimentare de raportare privind reacţiile adverse suspectate

**Secţiunea 2 Rapoarte periodice actualizate privind siguranţa**

**Articolul 84.** Rapoarte periodice actualizate privind siguranţa

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

1) rezumate ale datelor relevante pentru beneficiile și 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 deținătorul 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, deținătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă corespunzătoare medicamentelor menţionate la articolul 8 şi deținătorii 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 și informează în consecinţă grupul de coordonare sau Comitetul pentru medicamente de uz uman pentru a aplica procedurile stabilite la articolul 84.

(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, deținătorii 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 pus pe piață, cel puţin la fiecare şase luni după autorizare și pînă la punerea pe piaţă;

2) în cazul în care medicamentul a fost pus pe piață, 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 și în cazul medicamentelor care sunt autorizate doar într-un singur stat membru și 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 și datele de transmitere a rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa, care rezultă din aplicarea alin. (4) și 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 și 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. Deținătorii 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) Deținătorii 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. Deținătorii 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). și 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 și pentru care au fost stabilite o dată de referinţă pentru Uniune și 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 deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă.

În termen de 30 de zile de la data primirii raportului de evaluare, statele membre şi deținătorul 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 deținătorului 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 84 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 și transmite acordul deținătorului 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, deținătorul 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 84 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 și 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 și vizate de procedura prevăzută în prezenta secţiune. În baza celor expuse mai sus Comisia adoptă decizie.

**Secţiunea 3 Detectarea semnalelor**

**Articolul 85.** Măsurile întreprinse de Agenţie în ce priveşte medicamentele autorizate

(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 și

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 și 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 și 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 și gravitatea problemei.

(3) Agenţia, precum și deținătorul 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 deținătorii 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 86.** 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 deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă despre faptul că, avînd în vedere preocupările privind siguranţa, acesta a întrerupt punerea 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 și 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 87.** Publicarea concluziilor finale

Agenţia publică concluziile finale ale evaluării, recomandările, avizele şi deciziile menţionate la articolul 84 şi 86 prin intermediul portalului web.

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

**Articolul 88.** Studiile de siguranţă post-autorizare

(1) Prezenta secţiune reglementează studiile de siguranţă post-autorizare nonintervenţionale care sunt lansate, gestionate sau finanţate de către deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă, în mod voluntar sau ca urmare a unei obligaţii impuse în conformitate cu articolul 18 și 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 non-intervenţionale.

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

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

(5) Deținătorul 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, deținătorul 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 deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă le pune la dispoziţie prin intermediul rapoartelor periodice actualizate privind siguranţa astfel cum se prevede la articolul 83.

**Articolul 89.** Proiect de protocol

(1) Înainte de realizarea unui studiu, deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă transmite un proiect de protocol Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilenţă. Pentru asemenea studii, deținătorul 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 deținătorul 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, deținătorul 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 și informează deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă dacă le aprobă sau le respinge. Dacă este cazul, deținătorul 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) Deținătorul 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, deținătorul 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 deținătorului 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, deținătorul 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 90.** Buna practica de farmacovigilenţă

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

1) orientări ghidul privind bune practici de farmacovigilenţă atît pentru autorităţile competente, cît și pentru deținătorii autorizaţiilor de punere pe piaţă;

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

**Articolul 91. Raportul cu privire la desfăşurarea activităţilor de farmacovigilenţă**

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

**Titlu X**

**DISPOZIŢII SPECIALE PRIVIND MEDICAMENTELE PE BAZĂ DE SÎNGE UMAN ŞI PLASMĂ UMANĂ**

**Articolul 92.** Recoltarea şi testarea sîngelui uman şi a plasmei umane

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

**Articolul 93.** Autosuficienţa şi donaţiile cu sînge uman şi plasmă umană

MS aprobă și implementează 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 și iau măsurile necesare pentru a dezvolta producţia și utilizarea produselor pe bază de sînge uman sau plasmă umană provenind din donaţii voluntare neplătite.

**Titlu XI**

**SUPRAVEGHERE și SANCŢIUNI**

**Articolul 94.** Supreveghere și 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 și la cele care au avut loc.

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

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 și 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 și de bună practică de distribuţie menţionate la articolul 31, pct. 6) și la articolul 32, Agenţia poate face inspecţii la spaţiile aparţinînd:

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

b) producătorilor şi importatorilor de excipienţi.

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

4). Inspectării pot fi supuse și spaţiile deținătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă și 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 deținătorul 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 deținătorilor de autorizaţii de punere pe piaţă sau ale oricărei întreprinderi angajate de deținătorul 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 și asigură conformitatea continuă a loturilor.

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

Agenția 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 și 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 și 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 și 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 deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă nu respectă sistemul de farmacovigilenţă, astfel cum este descris în dosarul standard al sistemului de farmacovigilenţă și dispoziţiile titlului IX, Agenţia semnalează aceste deficienţe deținătorului autorizaţiei de punere pe piaţă și îi acordă posibilitatea de a prezenta observaţii.

În cazul deficienţelor majore și critice, Agenţia ia măsurile necesare pentru a garanta că deținătorul 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 și conţinutul autorizaţiei menţionate la articolul 27 alin. (1) și la articolul 54 alin. (1), ale rapoartelor menţionate la alin. (3) al prezentului articol, ale certificatelor de bună practică de fabricaţie și 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 și controlul și 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) subalin.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 și cu autorităţile competente din ţările terţe.

(14) Agenţia asigură că, deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă a unui medicament şi, după caz, deținătorul autorizaţiei de fabricaţie furnizează dovada controalelor efectuate asupra medicamentului şi/sau ingredientelor, precum și dovada controalelor efectuate în stadii intermediare ale procesului de fabricaţie, în conformitate cu metodele prevăzute la articolul (6) alin. (3) subalin. 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 deținătorului 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 punerea 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 și 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, deținătorul 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 și 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 și 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) subalin.4) sau în cazul în care controalele nu respectă metodele de control descrise în temeiul articolului 6 alin. (3) subalin. 8).

**Articolul 95.** Supraveghere 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.** Supraveghere și 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 și gestionarea notificărilor privind medicamentele suspectate a fi falsificate, precum și a deficienţelor suspectate de calitate ale medicamentelor. Sistemul cuprinde, de asemenea, rechemările de medicamente efectuate de deținătorii 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 și 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 6 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 și disuasive. Sancţiunile respective nu sunt mai mici decît cele aplicabile încălcărilor unor dispoziţii naţionale de natură și importanţă similară.

(8) Normele menţionate la alin. (1) vizează, între altele:

1) fabricarea, distribuirea, intermedierea, importul și 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 și 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 și autorităţile vamale.

(11) Dispoziţiile prezentului capitol se aplică medicamentelor homeopatice.

**Articolul.97** Registrul de stat al medicamentelor.

Pentru evidenţa autorizaţiilor de fabricaţie, importatorilor, producătorilor și 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 și 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 Agenția

**Titlul XII.**

**COMISIA MEDICAMENTULUI**

**Articolul 98.** Comisia Medicamentului

(1) Comisia Medicamentului adoptă orice modificări care se dovedesc necesare în vederea adaptării anexei I, pentru a lua în considerare evoluţiile ştiinţifice și 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 punere pe piață 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 și 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 și administrativ, asigurînd totodată coordonarea corespunzătoare între acestea, şi care oferă grupului de coordonare sprijin tehnic şi administrativ și asigură coordonarea corespunzătoare între acesta și comitete;

(3) Fiecare dintre comitetele menţionate la alin. (1) al prezentului articol, poate institui grupuri de lucru permanente și 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 medicamentului este făcut public.

**Titlul XIII.**

**TRATAMENTUL DE ULTIMA INSTANŢĂ**

**Articolul 99.** Tratamente de ultima instanţă

(1) Prin derogare de la articolul 4. al prezentei legi poate dispune ca un medicament de uz uman care se încadrează în următoarele 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 și 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 și punere pe piaţă.

(6). Prezentul articol nu aduce atingere Titlului

**Titlu XIV**

**STUDII PRECLINICE și CLINICE**

**Articolul 100.** 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 101.** Studii clinice

(1) Studiul clinic se efectuează în conformitate cu cerinţele Regulilor de bună practică în studii clinice, Declaraţiei de la Helsinki a Asociaţiei Medicale Mondiale şi cadrului legal naţional.

(2) Regulile de bună practică în studii clinice se aprobă de Ministerul Sănătății.

(3) Studiile clinice fază I-III, fază IV multicentric, fază IV unicentric și bioechivalenţă se iniţiază în baza ordinului emis de Ministerul Sănătății la avizarea pozitivă de către Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic și Agenţie.

(4) Studiile clinice ale unui medicament trebuie să fie efectuate numai în cazurile în care Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic şi Agenţia evaluează că beneficiile aşteptate pentru subiecţi sunt mai mari decît riscurile anticipate.

(5) Studiul clinic al unui medicament, ce constă dintr-un organism modificat genetic sau o combinaţie de organisme modificate genetic sau care conţine 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 și mediul ambiant.

**Articolul 102.** Participanţii în studiul clinic

(1) Studiul Clinic se desfăşoară cu participarea sponsorului, investigatorului, subiecţilor studiului şi personalului medical în instituţie medico-sanitară aprobată pentru desfăşurarea studiului clinic.

(2) Sponsorul asigură selectarea instituţiei medico-sanitare pentru desfăşurarea studiului clinic și investigatorilor conform Regulilor de bună practică în studii clinice.

(3) 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.

(4) Investigatorul reprezintă persoana responsabilă pentru desfășurarea studiului clinic în cadrul instituţiei medico-sanitare aprobate pentru desfăşurarea studiului clinic. Investigatorul trebuie să fie informat despre utilizarea corespunzătoare a produsului de investigat conform versiunilor curente ale protocolului şi Broşurii Investigatorului şi altor informaţii furnizate de către sponsor.

(5) Subiecţii participanţi la studiul clinic pot fi voluntari sănătoşi şi/sau pacienţi.

**Articolul 103.** Protecţia subiecţilor studiului clinic

 (1) Subiectului studiului sau, dacă acesta nu este capabil să îşi exprime consimţămîntul în cunoştinţă de cauză, reprezentantului său legal li se asigură posibilitatea să înţeleagă obiectivele, riscurile și inconvenienţele studiului, condiţiile în care acesta va fi efectuat, ca urmare a unei discuţii prealabile cu investigatorul ori cu un membru al echipei de cercetare, fapt consemnat în scris, datat și semnat în consimţământul în cunoştinţă de cauză.

(2) 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 consimțămîntului scris şi fără a avea de suferit vreun prejudiciu ca urmare a acestui fapt.

(3) Drepturile subiectului la integritate fizică şi mintală, la intimitate şi la protecţia datelor care îl vizează sunt garantate conform Constituţiei Republicii Moldova art. 24 și prevederilor Legii nr. 133 din 08.07.2011 cu privire la protecţia datelor cu caracter personal.

(4) Sponsorul studiului clinic este obligat înainte de începerea studiului să încheie un contract de asigurare a vieţii şi sănătăţii subiectului studiului clinic în modul stabilit de legislaţie.

(5) Informaţiile non-clinice și clinice disponibile despre medicamentul pentru investigaţie clinică trebuie să fie corespunzătoare pentru a putea constitui suportul studiului clinic propus.

**Articolul 104.** Studiile clinice pe minori

 (1) Suplimentar la condiţiile prevăzute în art.art. 101-103, 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 care 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 un comitet de etică cu competenţe în pediatrie sau după consultarea pe probleme clinice, etice și psihosociale în domeniul pediatriei;

i) interesele pacientului prevalează întotdeauna asupra celor ale ştiinţei şi societăţii.

**Articolul 105.** 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 și 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 aflate în incapacitate, care nu şi-au dat sau nu au refuzat să îşi dea consimţămîntul în cunoştinţă de cauză înainte de declanşarea incapacităţii lor, nu este posibilă decît dacă:

a) 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;

b) 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;

c) 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;

d) nu se acordă nici un stimulent sau avantaj financiar în afară de compensaţii;

e) 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 și se raportează direct la o afecţiune ce pune în pericol viaţa ori determină debilitatea de care suferă persoana majoră cu incapacitate în cauză;

f) 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;

g) protocolul a fost adoptat de un comitet de etică beneficiind de competenţe în ceea ce priveşte boala şi populaţia implicată sau după consultarea pe probleme clinice, etice și psihosociale legate de boala şi populaţia implicată;

h) interesele pacientului prevalează întotdeauna asupra celor ale ştiinţei şi societăţii;

i) 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 106.** Participarea femeilor gravide sau a femeilor care alăptează la studii cliniceintervenționale

Un studiu clinic intervențional asupra femeilor gravide sau asupra femeilor care alăptează poate fi desfășurat numai în cazul în care, în plus față de condițiile prevăzute la art.art. 101-103, sunt îndeplinite următoarele condiții:

(1) studiul clinic intervențional are potențialul de a produce un beneficiu direct pentru femeile gravide sau pentru femeile care alăptează în cauză, sau pentru embrioni, fetuși sau copii, care depășesc riscurile și inconvenientele implicate;

(2) dacă nu aduce niciun beneficiu direct pentru femeile gravide sau pentru femeile care alăptează în cauză, sau pentru embrioni, fetuși sau copii, studiul clinic intervențional poate fi efectuat numai în cazul în care:

a) nu poate fi realizat un studiu clinic intervențional cu o eficacitate comparabilă cu participarea femeilor care nu sunt gravide și nu alăptează;

b) studiul clinic intervențional contribuie la obținerea unor rezultate care pot fi de folos femeilor gravide sau femeilor care alăptează, sau altor femei în legătură cu reproducerea sau cu alți embrioni, fetuși sau copii; și

c) studiul clinic intervențional prezintă riscuri minime și cauzează inconveniente minime pentru femeile gravide sau care alăptează în cauză ori pentru embrioni, fetuși sau copii;

(3) în cazul în care la cercetări participă femei care alăptează, acestea se realizează cu o atenție deosebită pentru a evita efectele negative asupra sănătății copilului;

(4) nu sunt acordate stimulente sau avantaje financiare subiectului în afara compensațiilor pentru cheltuielile și pierderile de venituri direct legate de participarea la studiul clinic intervențional.

**Articolul 107.** Studii clinice intervenționale în situații de urgență

(1) În situații de urgență consimțământul în cunoștință de cauză de a participa la un studiu clinic intervențional poate fi obținut, iar informațiile cu privire la studiul clinic intervențional pot fi oferite după luarea deciziei de a include subiectul în studiul clinic intervențional, cu condiția ca această decizie să fie luată în cursul primei intervenții asupra unui subiect, în conformitate cu protocolul studiului clinic intervențional respectiv, și dacă sunt îndeplinite toate condițiile următoare:

a) din cauza caracterului urgent al situației, determinat de o afecțiune medicală subită care pune în pericol viața sau de o altă afecțiune subită gravă, subiectul nu-și poate da consimțământul prealabil în cunoștință de cauză și nu poate primi informații prealabile cu privire la studiul clinic intervențional;

b) există motive științifice pentru a se aștepta ca participarea subiectului în studiul clinic intervențional să poată produce un beneficiu direct, relevant din punct de vedere clinic, pentru subiect, conducând la o îmbunătățire măsurabilă legată de starea sa de sănătate care reduce suferința și/sau la îmbunătățirea stării de sănătate a subiectului ori la diagnosticarea condiției sale;

c) este imposibil, în cadrul ferestrei terapeutice respective, să se ofere toate informațiile anterioare și să se obțină în avans consimțământul în cunoștință de cauză de la un reprezentant desemnat legal;

d) investigatorul certifică faptul că nu are cunoștință de obiecții exprimate în trecut de către subiect cu privire la participarea la studiul clinic intervențional;

e) studiul clinic intervențional se referă direct la o afecțiune medicală a subiectului care împiedică, în cadrul ferestrei terapeutice respective, obținerea consimțământului prealabil în cunoștință de cauză al subiectului sau al reprezentantului său desemnat legal și furnizarea de informații prealabile și este de așa natură încât poate fi efectuat exclusiv în situații de urgență;

f) studiul clinic intervențional prezintă riscuri minime pentru subiect și cauzează subiectului inconveniente minime în comparație cu tratamentul standard al afecțiunii acestuia.

(2) În urma unei intervenții în temeiul alineatului (1), se solicită consimțământul în cunoștință de cauză, în conformitate cu alin (1) art. 103, pentru a continua participarea subiectului la studiul clinic intervențional, și se furnizează informațiile privind studiul clinic intervențional, în conformitate cu următoarele cerințe:

(a) referitor la subiecții aflați în incapacitate și la minori, consimțământul în cunoștință de cauză este solicitat reprezentantului desemnat legal al acestora fără întârzieri nejustificate, iar informațiile menționate la alin (1) art. 102 se furnizează subiectului și reprezentantului său desemnat legal cât mai curând;

(b) referitor la alți subiecți, consimțământul în cunoștință de cauză se obține de către investigator fără întârzieri nejustificate de la subiect sau reprezentantul său desemnat legal, oricare survine mai curând, iar informațiile menționate la alin (1) art. 102 sunt furnizate cât mai repede subiectului sau reprezentantului său desemnat legal, oricare survine mai curând. În sensul literei (b), în cazul în care consimțământul în cunoștință de cauză a fost obținut de la reprezentantul desemnat legal, consimțământul în cunoștință de cauză pentru a continua participarea la studiul clinic intervențional trebuie să fie obținut de la subiect de îndată ce acesta este în măsură să și-l dea.

(3) În cazul în care subiectul sau, după caz, reprezentantul său desemnat legal nu își dă consimțământul, acesta este informat că are dreptul de a se opune utilizării datelor generate în cadrul studiului clinic intervențional.

**Articolul 108.** Măsuri naționale suplimentare

Nu pot fi subiecţi ai studiului clinic persoanele care efectuează serviciul militar obligatoriu, persoanele private de libertate, persoanele care, ca urmare a unei hotărâri judecătorești, nu pot lua parte la studiile clinice intervenționale, sau persoanele din instituțiile de îngrijire de tip rezidențial.

**Articolul 109**. Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic/ Comitetul Instituţional de Etică

(1) Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic este o instituţie independentă, constituită din membri din domeniul medical şi non-medical, a cărui responsabilitate este de a proteja drepturile, siguranţa şi confortul subiecţilor implicaţi în studiul clinic și de a asigura această protecţie prin evaluarea și aprobarea protocolului studiului clinic, aptitudinilor investigatorului şi a calității echipamentului, precum și a metodelor şi documentelor pentru a informa subiecţii din studii clinice în vederea obţinerii consimţămîntului exprimat în cunoştinţă de cauză.

(2) Comitetul Instituţional de Etică se creează în cadrul instituţiei abilitate de Ministerul Sănătăţii.

(3) Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic activează în baza regulamentului aprobat de Guvern.

(4) Comitetul Instituţional de Etică activează în baza regulamentului aprobat de conducerea instituţiei respective.

(5) Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic/ Comitetul Instituţional de Etică îşi formulează opinia ţinînd cont de următoarele elemente:

a) relevanţa studiului clinic și concepţiei acestuia;

b) evaluarea satisfăcătoare atît a beneficiilor anticipate, cît și a riscurilor și justificarea concluziilor conform Regulilor de bună practică în studii clinice aprobate de Ministerul Sănătății;

c) protocol;

d) calificarea investigatorului şi a colaboratorilor participanţi în cadrul studiului;

e) broşura investigatorului;

f) calitatea echipamentului și prezenţa spaţiilor, în caz de necesitate;

g) caracterul adecvat și complet al informaţiilor 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 Regulilor de bună practică în studii clinice aprobate de Ministerul Sănătății;

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 și elementele relevante ale oricărui contract prevăzut între sponsor și instituţia medicală (locul studiului);

l) modalităţile de recrutare a subiecţilor.

**Articolul 110.** Avizarea studiului clinic de Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic

(1) Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic examinează și avizează studiul clinic în conformitate cu Regulile de bună practică în studii clinice aprobate de Ministerul Sănătății, Declaraţiei de la Helsinki a Asociaţiei Medicale Mondiale şi cadrului legal naţional.

(2) Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic trebuie să îşi dea avizul înainte de iniţierea oricărui studiu clinic în privinţa căruia a fost solicitat.

(3) Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic examinează și avizează studiul clinic în termen de cel mult 30 de zile de la data primirii cererii valide.

(4) Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic 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 alin. 3 al prezentului articol este suspendat pînă la primirea informaţiilor suplimentare.

(6) Nu se acordă nici o prelungire a perioadei de 30 de zile la care se face referire la alin. (3) decît în cazul unor studii care implică medicamente pentru terapie genetică, terapie celulară somatică, precum și 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 60 de zile poate fi prelungită cu 60 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 111**. Avizarea studiului clinic de către Agenţie

(1) Agenţia examinează şi avizează studiul clinic în conformitate cu Regulile de bună practică în studii clinice aprobate de Ministerul Sănătății, Declaraţiei de la Helsinki a Asociaţiei Medicale Mondiale şi cadrului legal naţional.

(2) Cererile pentru autorizarea studiului clinic se examinează de către Agenţie în termen de cel mult 30 de zile.

(3) Procedurile de avizare a studiilor clinice de către Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic şi Agenţie pot derula în paralel, conform opţiunii sponsorului.

(4) Înainte de începerea oricărui studiu clinic, sponsorul este obligat să prezinte Agenţiei o cerere pentru autorizare într-o formă corectă şi corespunzătoare, prin care să îşi exprime intenţia de a desfăşura studiul clinic.

(5) Cererea pentru autorizarea studiului 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 și 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 30 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, precum și pentru toate medicamentele care conţin organisme modificate genetic, pentru care poate fi acordată o prelungire de maximum 30 de zile.

(9) Nu există limitare a termenului de autorizare pentru terapia celulară xenogenică.

(10) Nu poate fi realizat nici un studiu pentru terapie genetică care are ca rezultat modificarea identităţii genetice a subiectului studiului.

**Articolul 112.** Desfăşurarea studiului clinic

 (1) 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 Ministerul Sănătății.

(2) Desfăşurarea unui studiu clinic poate fi modificată respectîndu-se următoarele proceduri:

a) sponsorul face amendamente substanţiale la protocol atunci cînd aceste amendamente sunt importante și 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;

b) sponsorul trebuie să transmită motivele şi conţinutul acestor amendamente la Agenţie şi să informeze Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic/ Comitetul Instituţional de Etică interesate;

c) Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic şi Agenţia emit avize într-un interval maxim de 30 de zile de la data primirii amendamentului substanţial propus în formă validă și corespunzătoare. In cazul unui aviz nefavorabil, sponsorul nu poate implementa amendamentul la protocol.

d) Dacă avizul Comitetului Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic este favorabil și 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;

e) Fără să se contravină prevederilor lit. a) alin. (2) 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 și să se asigure şi de informarea simultană a Comitetului Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic/ Comitetului Instituţional de Etică;

f) în decurs de 90 de zile de la închiderea unui studiu clinic, sponsorul trebuie să anunţe Agenţia și Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic/ Comitetul Instituţional de Etică despre faptul că studiul a fost închis;

g) dacă studiul trebuie închis mai devreme, acest interval este redus la 15 zile și motivele trebuie clar explicate.

**Articolul 113.** Respingerea cererii privind avizarea studiului clinic

(1) Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic şi Agenţia resping cererea privind avizarea studiului clinic in următoarele condiţii:

a) documentele depuse sunt incomplete după expirarea termenului oferit sponsorului pentru completarea lor;

b) documentele prezentate, inclusiv protocolul de studiu, broşura investigatorului, modalităţile de selectare a participanţilor la studiu nu corespund nivelului actual al cunoştinţelor ştiinţifice;

c) informaţia prezentată nu oferă dovezi de siguranţă sau eficacitate a unui medicament;

d) nu sunt întrunite cerinţele pentru desfăşurarea studiilor clinice conform Regulilor de bună practică în studii clinice, Declaraţiei de la Helsinki a Asociaţiei Medicale Mondiale şi cadrului legal naţional.

**Articolul 114.** Suspendarea studiului

(1) Agenţia suspendă studiul clinic în următoarele condiţii:

a) Daca Agenţia şi/sau Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic/ Comitetul Instituţional de Etică au motive obiective de a considera că nu mai sunt îndeplinite condiţiile cererii privind avizarea studiul clinic.

b) 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 Ministerului Sănătății.

**Articolul 115**. Fabricarea și importul medicamentelor pentru investigaţie clinică

Fabricarea și importul de medicamente pentru investigație clinică se efectuează numai pe baza deținerii de către producător a certificatului de conformitate cu buna practică de fabricaţie și autorizației de producere pentru medicamente de uz uman pentru investigaţie clinică.

**Articolul 116.** Etichetarea medicamentului pentru investigaţie clinică

Eticheta medicamentului pentru investigaţie clinică se aplică pe ambalajul secundar al medicamentelor pentru investigaţie clinică sau, atunci cînd nu există ambalaj secundar, pe ambalajul primar conform prevederilor Regulamentului cu privire la aprobarea şi desfăşurarea studiilor clinice aprobat de Agenţie.

**Articolul 117**. Supravegherea studiului clinic

(1) Supravegherea conformităţii studiului clinic cu buna practică este efectuată de Agenţie şi Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic/ Comitetul Instituţional de Etică.

(2) Agenţia și Comitetul Naţional de Expertiză Etică a Studiului Clinic/ Comitetul Instituţional de Etică inspectează locurile implicate în desfăşurarea unui studiu clinic conform Regulilor de bună practică în studiul clinic și 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 Uniunii Europene şi ţărilor care sunt parte la Conferința internațională privind armonizarea cerințelor tehnice pentru înregistrarea produselor farmaceutice de uz uman în baza acordurilor de colaborare semnate cu autorităţile de reglementare din ţările indicate.

**Articolul 118.** Evenimente/ reacţii adverse în studiul clinic

Agenţia elaborează şi aprobă un ghid cu privire la colectarea, verificarea și prezentarea rapoartelor de evenimente/ reacţii adverse provenite din studiul clinic.

**Titlu XV**

**ACTIVITATEA FARMACEUTICĂ**

**Articolul 119.** Întreprinderi şi instituţii farmaceutice

(1) La întreprinderile și instituţiile farmaceutice se raportă întreprinderile farmaceutice industriale a medicamentelor de uz uman, laboratoarele de control al calităţii, depozitele farmaceutice, farmaciile, instituţiile de cercetări farmaceutice, instituţiile farmaceutice ştiinţifico-practice.

(2) Întreprinderile și 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 și instituţiile farmaceutice pot înfiinţa filiale şi reprezentanţe în ţară şi peste hotare în conformitate cu legislaţia în vigoare.

**Capitolul I AUTORIZAREA ACTIVITĂŢII FARMACEUTICE**

**Articolul 120**. 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 121.** Noţiunile utilizate și 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 și 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 și a sănătăţii cetăţenilor, protecţia mediului ambiant și asigurarea securităţii statului;

**Articolul 122.** 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 123.** Autoritatea de licenţiere

(1) Dreptul de licenţiere privind exercitarea activităţii farmaceutice îl are Agenţia în corespundere cu prevederile 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 și procedura de avizare se aprobă de către Agenţia.

**Articolul 124.** 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 și 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 și 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 și precis, asupra caracteristicilor produselor farmaceutice, privind calitatea, eficienţa şi inofensivitatea medicamentelor.

**Articolul 125**. 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 și 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 și a filialelor ei, aprobat în modul stabilit de legislaţie.

3) Autorizaţia Comitetului Permanent de Control asupra Drogurilor al Republicii Moldova pentru utilizarea obiectivelor și 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 și 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 și 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 126.** 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 și in condiţiile prevăzute în art.11 al Legii nr.451-XV din 30 iulie 2001 privind reglementarea prin licenţiere a activităţii de întreprinzător.

**Articolul 127.** 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 128.** Procedura de licenţiere

Procedura de eliberare, reperfectare, modificare a datelor indicate în documentele anexate la cererea de eliberare a licenţei, eliberarea duplicatului, suspendare, reînnoire și 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 129.** Retragerea licenţei pentru exercitarea activităţii farmaceutice

(1) Drept temei pentru retragerea licenţei servesc:

1) neonorarea de către deținător de licenţă a obligaţiilor faţă de bugetul consolidat și 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 deținătorului de licenţă a activităţii licenţiate fără copia autorizată de pe licenţă;

8) desfăşurarea ilicită de către deținător de licenţă, filialele şi/sau alte subdiviziuni ale lui a activităţii licenţiate neindicate în licenţă;

9) nerespectarea de către deținător de licenţă a termenului de depunere a cererii de eliberare a duplicatului licenţei pierdute sau deteriorate.

10) achiziţionarea, păstrarea și 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 și modificarea documentaţiei tehnice de normare a produselor farmaceutice, fără aprobarea de către organul abilitat;

12) practicarea de către deținătorul de licenţă a genurilor de activitate farmaceutică, neindicate în licenţă;

13) desfăşurarea de către deținătorul 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 și o aduce la cunoştinţa deținătorui de licenţă, cu indicarea temeiurilor retragerii, nu mai tîrziu de 3 zile lucrătoare de la data adoptării.

(3) Deținător 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 130.** 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 131**. 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 și 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 132.** Sistemul de asigurare a calităţii medicamentelor

(1) Sistemului de asigurare a calităţii medicamentelor reprezintă complexul de măsuri care asigură calitatea, inofensivitatea și 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 133.** Sistemul asigurării controlului de stat

(1) Sistemul asigurării controlului de stat al calităţii medicamentelor include organismele, organizaţiile, instituţiile și 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 134**. Modul de efectuare a controlului de stat

(1) Controlul de stat al calităţii medicamentelor, materiei primire produse la întreprinderile și 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 și 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 și organizaţiile acreditate.

**Capitolul III ASISTENŢA CU MEDICAMENTE**

**Articolul 135.** Întreprinderile și instituţiile farmaceutice de asistenţă cu medicamente a populaţiei

(1) Asistenţa populaţiei cu medicamente, alte produse farmaceutice se efectuează prin intermediul farmaciilor și 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 și instituţiilor farmaceutice.

**Articolul 136.** Preţurile la medicamente

(1)Ministerul Sănătăţii stabileşte, avizează şi aprobă preţurile maximale ale medicamentelor de uz uman cu autorizaţie de punere pe piaţă în Republica Moldova prin ordin al ministrului sănătăţii, conform metodologiei aprobate de Guvern.

(2) La comercializarea medicamentelor și 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 și 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 și 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 și 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 și 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 și 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, și accesibilitatea fizica și economica a medicamentelor pentru consumatorul final.

**Articolul 137.** 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 Ministerul Sănătății.

(3) În funcţie de modul de organizare și funcţionare, de asistenţă farmaceutică – pentru tratament ambulatoriu sau staţionar, de destinatarii produselor și 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 138.** Competenţa Ministerului Sănătăţii şi a instituţiilor abilitate de el

(1) Ministerul Sănătăţii în calitate de organ central de specialitate este responsabil pentru elaborarea și promovarea politicii în domeniul medicamentului şi activităţii farmaceutice în conformitate cu Constituţia și legile Republicii Moldova.

**Articolul 139.** Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale

(1) Agenţia Medicamentului şi Dispozitivelor Medicale este o autoritate administrativă, subordonată Ministerului Sănătăţii, abilitată cu competenţe de reglementare şi supraveghere în domeniul medicamentului şi activităţii farmaceutice care colaborează cu organele centrale ale administraţiei publice şi cu alte autorităţi.

 (2) Agenţia are statut de persoană juridică de drept public cu caracter necomercial cu sediul în municipiul Chişinău.

(3) Agenţia dispune de buget autonom, conturi bancare (inclusiv în valută străină) şi îşi desfăşoară activitatea pe baza principiilor de autogestiune şi autofinanţare.

(4) Regulamentul de organizare şi funcţionare, structura şi efectivul-limită al Agenţiei se aprobă de Guvern.

**Titlu XVII**

**DISPOZIŢII FINALE**

**Articolul 140.** La momentul intrării în vigoare a prezentei Legi se abrogă Legea nr. 1409-XIII  din  17 decembrie 1997 cu privire la medicamente.

# Articolul 141.

(1) Guvernul, în termen de 6 luni de la publicarea prezentei legi:

1. va adopta actele normative necesare pentru aplicarea prezentei legi şi pentru asigurarea activităţii Agenţiei;
2. va aduce actele sale normative în concordanţă cu prevederile prezentei legi.

**Articolul 142.** Punerea în aplicare

1. Prezentul lege intră în vigoare în termen de 6 luni de la data publicării.

**Anexa**

**STANDARDE ŞI PROTOCOALE ANALITICE, FARMACOTOXICOLOGICE și CLINICE CU PRIVIRE LA TESTAREA PRODUSELOR MEDICAMENTOASE**

1. Informaţiile și documentele care însoţesc o cerere pentru autorizaţia de punere pe piață în temeiul art. 6 și art 8 alin. 1. se prezintă în patru părţi, în conformitate cu condiţiile stabilite în prezenta anexă și luînd în considerare reglementările naţionale.

2. Informaţiile și documentele se prezintă în cinci module:

modulul 1 furnizează datele administrative specifice comunitare;

modulul 2 furnizează sumare de calitate, non-clinice și clinice; modulul 3 furnizează informaţii chimice, farmaceutice și biologice,

modulul 4 furnizează rapoarte non-clinice, iar

modulul 5 furnizează rapoartele studiilor clinice.

modulele menţionate se prezintă în formatul, conţinutul și 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 punere pe piață, indiferent de procedura aplicată și 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 punere pe piață, solicitanţii respectă indicaţiile științifice referitoare la calitatea, securitatea și eficacitatea produselor medicamentoase de uz uman adoptate de Agenţie și EMA.

În sensul prezentei legi, referirea la standardele europene armonizate include și 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 informaţiile noi care nu sunt cuprinse în cererea iniţială și toate informaţiile referitoare la farmacovigilenţă se transmit Agenţiei.

După acordarea autorizaţiei de punere pe piață, 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 și cerinţele de prezentare pentru cererile standard (modulele 1 - 5);

— partea II prevede o derogare pentru „cererile specifice", și anume: utilizarea medicală bine stabilită, produse în esenţă similare, combinaţiile fixe, produsele biologice similare, circumstanţele excepţionale și 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" și privește cerinţele specifice pentru produsele medicamentoase de terapie genică și produsele medicamentoase de terapie celulară, atît de origine umană cît și de origine animală, și produsele medicamentoase de transplant xenogen.

PARTEA I

CERINŢELE DOSARULUI STANDARDIZAT PENTRU AUTORIZAŢIA DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 punere pe piață.

1.3. Formularul pentru cerere

Solicitantul indică denumirea produsului medicamentos, ce constituie obiectul cererii, precum și denumirea substanţei(lor) active, împreună cu forma farmaceutică, calea de administrare, concentraţia și prezentarea finală, inclusiv ambalajul.

Solicitantul indică numele și adresa sa, împreună cu numele și adresele producătorilor și ale locurilor în care se realizează diferitele etape ale fabricaţiei, inclusiv producătorul produsului finit și producătorului substanţei(lor) active si, după caz, numele și 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 și 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, deținătorul și producătorul(ii) propuși pentru autorizaţia de punere pe piață, informaţii privind statutul produsului medicamentos orfan, avizele științifice și 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 și prospectul însoţitor

Solicitantul prezintă un text propus pentru etichetare pentru ambalajul primar și secundar, precum și 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 și mostrele

Solicitantul prezintă mostre si/sau machete ale ambalajului primar și secundar, ale etichetelor și 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 și 21, aprobate de către EMA, după caz, și 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 și informaţiile care constituie dosarul pentru autorizaţia de punere pe piață cu privire la documentaţia chimică, farmaceutică și biologică, documentaţia non-clinică și documentaţia clinică.

Specialiștii evaluează calitatea produsului medicamentos și investigaţiile realizate pe animale și pe oameni, și prezintă toate datele relevante pentru evaluare.

Experţii furnizează sumarul global detaliat non-clinic, care include date din studiile realizate pe animale, și sumarul detaliat clinic privind calitatea care se inserează în modulul 2 al dosarului de cerere pentru autorizaţia de punere pe piață.

Specialiștii dispun de calificări tehnice sau profesionale în domeniu. În modulul 1 se prezintă declaraţia semnată de specialiști, cu descrierea pregătirii, formării și 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 punere pe piață includ un sumar detaliat de evaluare a posibilelor riscuri pe care le prezintă pentru mediu utilizarea si/sau eliminarea produsului medicamentos și 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 biologică nr. 755-XV din 21.12.2001 (Monitorul Oficial al RM 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 diseminarea deliberată în mediu a OMG în scopuri legate de cercetare și dezvoltare în conformitate cu Principiile Generale de Evaluare a Riscului Ecologic.

— informaţiile referitoare la OMG, cele despre metodele de detectare și identificare al OMG, precum și 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 și produsul în cauză, un plan de monitorizare după punere pe piață și identificarea informaţiilor specifice care trebuie să figureze în sumarul caracteristicilor produsului, pe etichetă și în prospectul însoţitor;

— măsuri pentru informarea publicului.

Se includ semnătura datată a autorului, informaţii despre pregătirea, formarea și experienţa profesională a autorului și o declaraţie cu privire la relaţiile autorului cu solicitantul.

MODULUL 2: SUMARE

Solicitantul elaborează un rezumat, care include datele chimice, farmaceutice și biologice, datele non-clinice și datele clinice prezentate în modulele 3, 4 și 5 ale dosarului pentru autorizaţia de punere pe piață și furnizează rapoartele/sumarele detaliate descrise la articolul 12 din prezenta lege.

Sumarele sus-menţionate se prezintă incluzînd formate tabelare.

Aceste rapoarte furnizează trimiteri încrucișate la formatele tabelare sau la informaţiile cuprinse în documentaţia principală prezentată în documentaţia chimică, farmaceutică, biologică, documentaţia non-clinică și documentaţia clinică.

Informaţiile cuprinse în modulul 2 se prezintă în formatul, conţinutul și sistemul de numerotare definite în volumul 2 B din avizul pentru solicitanţi. Sumarele detaliate și sumarele asigură conformitatea cu principiile și cerinţele fundamentale stabilite în continuare:

2.1. Cuprins global

Modulul 2 conţine cuprinsul pentru documentaţia științifică prezentată în modulele 2 - 5.

. Introducere

Solicitantul furnizează informaţii cu privire la clasa farmacologică, modul de acţiune și utilizarea clinică propusă a produsului medicamentos pentru care se solicită autorizaţia de punere pe piață.

2.3. Sumar global de calitate

Sumarul global de calitate include o analiză a informaţiilor referitoare la datele chimice, farmaceutice și biologice.

Se subliniază parametrii și punctele cheie critice referitoare la aspectele calitative, precum și justificarea în cazurile în care nu se respectă indicaţiile relevante.

Acest document are aceeași sferă de aplicare și același 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 și justificarea strategiei de testare și a abaterilor de la indicaţiile relevante.

Cu excepţia produselor medicamentoase biologice, se include o evaluare a impurităţilor și a produselor de degradare, alături de efectele farmacologice și toxicologice potenţiale ale acestora. Se analizează implicaţiile tuturor diferenţelor de chiralitate, formă chimică și profil al impurităţilor dintre compusul utilizat în studiile non-clinice și produsul care urmează să se pună pe piață.

Pentru produsele medicamentoase biologice, se evaluează comparabilitatea dintre materialul utilizat în studiile non-clinice, studiile clinice și produsul medicamentos destinat punerii pe piață.

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 și 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 și o evaluare a beneficiilor și 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 și o evaluare a modului în care sumarul caracteristicilor produsului și celelalte abordări vor optimiza utilitatea și 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 și 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 și ale studiilor de eficacitate și securitate. Pentru fiecare studiu este necesar un sumar.

Informaţiile clinice în sumar se prezintă în ordinea următoare:

-Sumarul studiilor de biofarmaceutică și 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 și a controalelor procesului

— Controlul materialelor

— Controalele etapelor critice și intermediare

— Validarea si/sau evaluarea procesului

— Dezvoltarea procesului de fabricaţie Caracterizarea

— Elucidarea structurii și 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 și concluziile privind stabilitatea

— Protocolul de stabilitate după autorizare și angajament cu privire la stabilitate

— Datele referitoare la stabilitate

— Produsul medicamentos finit

Descrierea și compoziţia produsului medicmentos. Dezvoltarea farmaceutică

 — Componentele produsului medicamentos

— Substanţa activă

— Excipienţii

— Produsul medicamentos

— Dezvoltarea reţetei de fabricaţie

— Excesele admisibile

— Proprietăţile fizico-chimice și biologice

— Dezvoltarea procesului de fabricaţie

— Sistemul de închidere a recipientului

— Atributele microbiologice

— Compatibilitatea

Fabricaţia

— Producătorul(ii)

— Formula loturilor

— Descrierea procedeului de fabricaţie și controalele procesului de fabricaţie

— Controalele etapelor critice și ale produselor intermediare

— Validarea si/sau evaluarea procesului Controlul excipienţilor

— Specificaţii

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Justificarea specificaţiilor

— Excipienţii de origine umană sau animală

— Excipienţii noi

Controlul produsului medicamentos finit

— Specificaţie/Specificaţii

— Procedurile analitice

— Validarea procedurilor analitice

— Analizele loturilor

— Caracterizarea impurităţilor

— Justificarea specificaţiei/specificaţiilor

Norme sau materiale de referinţă Sistemul de închidere a recipientului Stabilitatea

— Sumarul și concluziile privind stabilitatea

— Protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate

— Datele referitoare la stabilitate

— Apendice

— Instalaţii și 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 și cerinţele fundamentale

1. Datele chimice, farmaceutice și biologice furnizate includ, pentru substanţa(le) activă(e) și pentru produsul finit, toate informaţiile relevante cu privire la: elaborare, procesul de fabricaţie, caracterizare și proprietăţi, operaţii și cerinţe referitoare la controlul calităţii, stabilitate, precum și o descriere a compoziţiei și 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 și materiile prime utilizate în cadrul operaţiilor de fabricaţie a substanţei(lor) active și la excipienţii încorporaţi în reţeta de fabricaţie a produsului medicamentos finit.

. Solicitantul detaliat descrie procedurile și metodele utilizate pentru fabricarea și controlul substanţei active și 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 științei din momentul respectiv și 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) și la capitolul (capitolele) generale.

5. Monografiile din Farmacopeea Europeană se aplică tuturor substanţelor, preparatelor și 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 și limitele maxime admise ale acestora și 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 deținătorului autorizaţiei de punere pe piață mai multe specificaţii corespunzătoare.

Agenţia informează autorităţile care răspund de farmacopeea în cauză.

Deținătorul autorizaţiei de punere pe piață prezintă Agenţiei detalii privind presupusa insuficienţă și 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) și la capitolul (capitolele) generale.

6. In cazul în care materialele de bază și materiile prime, substanţa(le) activă(e) sau excipientul (excipienţii) nu sunt descriși 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. În cazul în care substanţa activă si/sau materialele de bază și 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 și faptul că procesul de fabricaţie sau specificaţiile tehnice nu se modifică fără informarea solicitantului. Documentele și informaţiile care vin în sprijinul cererii pentru o astfel de modificare trebuie prezentate autorităţilor competente; de asemenea, aceste documente și 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 Îndrumarul privind minimalizarea riscului de transmitere a agenţilor encefalopatiei spongiforme bovine prin intermediul produselor medicamentoase și actualizările acestuia,

Demonstrarea conformităţii cu nota pentru Îndrumarul 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 științifice 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 aceștia sunt nevirali sau virali, în conformitate cu indicaţiile relevante precum și cu monografia generală și 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. Informaţii generale referitoare la materialele de bază şi materiile prime

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 și absolută, structura moleculară și masa moleculară relativă. Pentru produsele medicamentoase biotehnologice se furnizează, dacă e cazul, secvenţa schematică a aminoacizilor și 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 și 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 recombinate 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 și controlul acesteia. Următoarele produse se consideră produse medicamentoase biologice: produsele medicamentoase imuno-logice și 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. Procesul de fabricaţie a substanţei(lor) active

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 și 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 și controlul acestor materiale.

Se furnizează informaţii prin care se demonstrează că materialele sunt conforme cu standardele corespunzătoare pentru utilizarea prevăzută.

Se enumeră materiile prime si, de asemenea, se prezintă documente care să ateste calitatea și controalele acestora.

Se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanţilor, precum și fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociate fabricaţiei și realizării analizelor.

(b) Pentru produsele medicamentoase biologice se aplică următoarele cerinţe suplimentare.

Se face o descriere a originii și 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 și dincolo de acesta.

Materialele de însămînţare, băncile de celule, fondurile de ser și plasmă și alte materiale de origine biologică și 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 și acest lucru este validat.

După caz, fabricarea vaccinurilor se realizează cu un sistem de serii de însămînţare și bănci de celule stabilite. Pentru vaccinurile bacteriene și 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 și în timpul producţiei.

Pentru produsele medicamentoase derivate din sînge sau plasmă umană, se descriu și se atestă cu documente originea, criteriile și metodele pentru colectarea, transportul și păstrarea materialului de bază în conformitate cu dispoziţiile prevăzute în partea III a prezentei anexe.

Se descriu instalaţiile și utilajele de fabricaţie.

(d) In fiecare etapă critică se realizează analize și se elaborează criterii de acceptare si, după caz, se furnizează informaţii cu privire la calitatea și controlul produselor intermediare și validarea procesului si/sau la studiile de evaluare.

(e) In cazul în care prezenţa unor agenţi accidentali, inclusiv și patogeni, este inevitabilă, materialul corespunzător se utilizează numai în cazul în care prelucrarea ulterioară asigură eliminarea si/sau inactivarea acestora și acest lucru este validat în secţiunea care tratează subiectul evaluării securităţii virale.

(f) Se furnizează o descriere și o analiză a modificărilor importante aduse procesului de fabricaţie în timpul elaborării si/sau locului de fabricaţie a substanţei active.

3.2.1.3. Caracterizarea substanței(lor) active

Se furnizează date care pun în evidenţă structura și alte caracteristici ale substanţei(lor) active.

Se prezintă confirmarea structurii substanţei(lor) active pe baza oricăror metode fizico-chimice si/sau biologice, precum și informaţii referitoare la impurităţi.

3.2.1.4. Controlul substanţei(lor) active

Se furnizează informaţii detaliate cu privire la specificaţiile utilizate pentru controlul de rutină al substanţei(lor) active, justificarea alegerii acestor specificaţii, metodele de analiză și validarea acestora.

Se prezintă rezultatele controalelor desfăsurate pe loturi individuale produse pe parcursul procesului de obţinere.

3.2.1.5. Norme sau materiale de referinţă

Preparatele de referinţă și normele pentru acestea se identifică și se descriu detaliat. După caz, se utilizează materialele de referinţă chimice și biologice din Farmacopeea Europeană.

3.2.1.6. Recipientul și sistemul de închidere al substanţei active

Se furnizează o descriere a recipientului și a sistemului/sistemelor de închidere a substanţei active.

3.1.2.7. Stabilitatea substanţei(lor) active

(a) Se prezintă o scurtă descriere a tipurilor de studii realizate, protocoalelor utilizate și 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 și validarea acestor metode.

Se furnizează protocolul de stabilitate după autorizare și angajamentul cu privire la stabilitate.

3.2.2. Produsul medicamentos finit

3.2.2.1. Descrierea și compoziția produsului medicamentos finit

Se furnizează o descriere a produsului medicamentos finit și a compoziţiei acestuia. Informaţiile includ descrierea formei farmaceutice și 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, îngroșători, emulgatori, substanţe aromatice și aromatizate 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 și 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 și 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 referință, 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 științifică exactă; substanţele care nu au o denumire internaţională nebrevetată sau o denumire științifică exactă se descriu prin declararea modului de preparare a acestora și 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 aceștia reglementările 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 punere pe piață 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. Dezvoltarea farmaceutică

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 și instrucţiunile de utilizare sunt adecvate pentru utilizarea prevăzută specificată în dosarul de cerere pentru autorizaţia de punere pe piață.

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 și ai atributelor procesului care influenţează reproductibilitatea loturilor, performanţele medicamentului și 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 punere pe piață.

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 și 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 fabricaţie.

e) In ceea ce priveşte proprietăţile fizico-chimice şi biologice, se analizează și se prezintă documente care să justifice toţi parametrii relevanţi pentru performanţa produsului finit.

f) Se indică selecţia și optimizarea procesului de fabricaţie, precum şi diferenţele dintre procesul/procesele de fabricaţie utilizat(e) pentru a produce loturi clinice esenţiale și 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 și utilizarea produsului medicamentos finit. Se ia în considerare interacţiunea dintre produsul medicamentos și ambalaj.

h) Se prezintă documente care să ateste atributele microbiologice ale formei de dozare referitoare la produsele sterile și 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 punere pe piață, 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 și 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 și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanţilor, și fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociată cu procesul de fabricare și 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 aceleași condiţii ca substanţele active).

Același 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 și rezultatele studiilor de validare pentru etapele critice sau pentru studiile critice utilizate în procesul de fabricaţie.

3.2.2.4. Controlul excipienţilor

(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 și 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 reglementărilor naţionale.

(b) Pentru fiecare excipient, se prezintă detaliat specificaţiile și justificările acestora. Procedurile analitice se descriu și 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 și clinice, în conformitate cu formatul pentru substanţa activă descris anterior.

Se prezintă un document care conţine informaţiile chimice, farmaceutice și 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 solicitantul 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 excipientul nou se furnizează în modulul 4 al dosarului.

In modulul 5 se furnizează studii clinice.

3.2.2.5. Controlul produsului medicamentos finit

Pentru controlul produsului medicamentos finit, un lot de produs medicamentos finit conţine toate unităţile unei forme farmaceutice care s-au obţinut din aceeași cantitate iniţială de material și au suferit aceeași 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 și termen de valabilitate), justificarea pentru alegerea acestora, metodele de analiză și validarea lor.

3.2.2.6. Norme sau materiale de referinţă

Se identifică și se descriu detaliat preparatele și 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. Recipientul și închiderea produsului medicamentos finit

Se furnizează o descriere a recipientului și a sistemului/sistemelor de închidere, inclusiv identitatea fiecăruia dintre ambalajele primare și specificaţiile acestora. Specificaţiile includ descrierea și identificarea. După caz, se includ metode non-farmaceutice (validate).

Pentru ambalajele secundare nefuncţionale, se furnizează numai o descriere succintă. Pentru ambalajele secundare funcţionale, se furnizează informaţii suplimentare.

3.2.2.8. Stabilitatea produsului medicamentos finit

(a) se rezumă tipurile de studii realizate, protocoalele utilizate și rezultatele studiilor;

(b) se prezintă, rezultatele detaliate ale studiilor de stabilitate, inclusiv informaţiile cu privire la metodele analitice utilizate pentru a genera datele și validarea acestor metode; pentru vaccinuri, după caz, se furnizează informaţii cu privire la stabilitatea cumulativă;

(c) se furnizează protocolul de stabilitate după autorizare și 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 și 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 și dezvoltării

— Fertilitatea și dezvoltarea embrionară precoce

— Dezvoltarea embrio-fetală

— Dezvoltarea prenatală și postnatală

— Studiile în care puii (animale tinere) se tratează și se evaluează suplimentar

— Toleranţa locală

— Alte studii de toxicitate

— Antigenitatea

— Imunotoxicitatea

— Studiile mecaniciste

— Dependenţa

— Metaboliţii

— Impurităţile

— Altele — Bibliografia

4.2. Cuprins: principiile și cerinţele fundamentale

Se acordă o atenţie deosebită următoarelor elemente selectate:

1. Testele toxicologice și farmacologice indică:

(a) toxicitatea potenţială a produsului și 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 și cantitativă cu utilizarea propusă la oameni. Toate rezultatele trebuie să fie viabile și să aibă aplicabilitate generală. După caz, se utilizează metode matematice și statistice pentru conceperea metodelor experimentale și pentru evaluarea rezultatelor.

Se oferă clinicienilor informaţii cu privire la potenţialul terapeutic și toxicologic al produsului.

2. după caz, solicitantul justifică programul de testare efectuat pentru fiecare produs în parte şi anume pentru produsele medicamentoase biologice, imunologice și 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 și a efectelor interferenţei acestora;

se iau în considerare examinarea funcţiei de reproducere, a toxicităţii embrionare/fetale și perinatale, a potenţialului mutagen și 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 și 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 și se descriu detaliat. In cazul în care este posibil, se utilizează teste recunoscute și validate, atît in vivo cît și 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 și 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 și se cercetează, cel puţin, importanţa oricăror efecte colaterale.

4.2.2. Farmacocinetică

Farmacocinetica reprezintă studiul traseului substanţei active și al meta- boliţilor acesteia în interiorul organismului și cuprinde studiul absorbţiei, distribuţiei, metabolismului (biotransformării) și excretării substanţelor respective.

Studiul acestor faze diferite se realizează în principal prin metode fizice, chimice sau eventual biologice, precum și prin observarea activităţii farmacodinamice normale a substanţei în cauză.

Informaţiile referitoare la distribuţie și eliminare sunt necesare în toate situaţiile în care aceste date sunt indispensabile pentru determinarea dozajului la oameni și pentru substanţele chemoterapeutice (antibiotice etc.) și substanţele a căror întrebuinţare depinde de efectele lor nefarmacodinamice.

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 și experimentarea terapeutică justifică omiterea acestora.

Programul farmacocinetic se concepe astfel încît să permită compararea și extrapolarea dintre animal și uman.

4.2.3. Toxicologie

(a) Toxicitatea la doză unică

Un test de toxicitate la doză unică înseamnă un studiu calitativ și 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 și 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 și determinarea relaţiei dintre modificările respective și dozele administrate.

Se realizează teste: unul pe termen scurt, care durează între două și patru săptămîni, și 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 și 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 și riscul mutaţiilor somatice, inclusiv al celor care conduc la apariţia cancerului.

Pentru substanţele noi se efectuează studiul potenţialului mutagen și 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 compușii a căror genotoxicitate este neechivocă, dat fiind faptul că se presupune că aceștia 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 și dezvoltării

Studierea posibilei încetări a funcţiei reproductive masculine sau feminine, precum și 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 și teratogene la toate stadiile de dezvoltare de la concepţie la maturitatea sexuală, precum și 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 și 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 indică 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 și 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 și calea de administrare, dozele) depinde de problema analizată și 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 și bioechivalenţă

— Raportul studiului de corelare in vitro - in vivo

— Rapoartele metodelor bioanalitice și analitice

— Rapoartele studiilor referitoare la farmacocinetică utilizînd biomateriale umane

— Rapoartele studiilor asupra fixării proteinelor în plasmă

— Rapoartele studiilor metabolismului și interacţiunii hepatice

— Rapoartele studiilor care utilizează alte biomateriale umane

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică și de toleranţă iniţială la subiecţii sănătosi

— Rapoartele studiilor de farmacocinetică și 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 și de farmacocinetică/farmacodinamică la subiecţii sănătoși

— Rapoartele studiilor de farmacodinamică și de farmacocine- tică/farmacodinamică la pacienţi

— Rapoartele studiilor de eficacitate și 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 și analize de legătură

— Alte rapoarte de studiu

— Rapoartele experienţei după punerea pe piaţă

— Bibliografie

5.2. Cuprins: principiile și 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) și articolul 10 pct. 1. asigură posibilitatea evaluării suficient de bine fondate și valabile din punct de vedere ştiinţific a îndeplinirii, de către produsul medicamentos, a criteriilor care reglementează acordarea autorizaţiei de punere pe piață. In consecinţă, o cerinţă fundamentală este prezentarea tuturor studiilor clinice, atît a celor favorabile cît și a celor nefavorabile.

b) Studiile clinice se precedează întotdeauna de teste farmacologice și toxicologice, realizate pe animale în conformitate cu dispoziţiile din modulul 4 din prezenta anexă. Cercetătorul ia în considerare concluziile studiilor farmacologice și 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 și de farmacodinamică, obţinute pe animale, precum și rezultatele studiilor clinice anterioare, cu date adecvate pentru a justifica natura, amploarea și 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) Deținătorii autorizaţiilor de punere pe piață 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 și în cazurile în care nu există cereri de punere pe piață 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 și metodologia studiului, cu condiţiile în care se realizează și se gestionează acesta și detaliile referitoare la produsul studiat, produsul medicamentos de referinţă si/sau placebo utilizat;

• procedurile de exploatare standard; toate avizele în scris asupra protocolului și 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, deținătorul autorizaţiei de punere pe piață asigură ca documentaţia în conformitate cu prevederile regulilor puentru buna practica în studiu clinic (GCP) și pentru a aplica indicaţiile detaliate.

Se prezintă documente în sprijinul oricărei modificări privind posesia datelor.

Toate datele și 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 și metodologia studiului, cu condiţiile în care se realizează și se gestionează acesta și detaliile referitoare la produsul medicamentos cercetat utilizat;

— certificatul/certificatele de audit, în cazul în care există;

— lista cercetătorilor cu numele, adresa, funcţiile, calificările și responsabilităţile clinice ale fiecăruia dintre ei, condiţiile în care s-a realizat studiul și 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 și orice informaţii utile referitoare la indicaţii și contraindicaţii, dozare și durata medie a tratamentului, precum și orice precauţii speciale care se iau în timpul tratamentului, precum și 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 și 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 și sexul subiecţilor trataţi;

2. selecţia și distribuţia pe vîrste a grupelor de pacienţi cercetaţi și testele comparative;

3. numărul pacienţilor retrași prematur din studiu și 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 și rezultatele interpretate în funcţie de acești parametri;

8. o evaluare statistică a rezultatelor, în cazul în care acest lucru este necesar pentru reprezentarea studiilor și a factorilor variabili implicaţi.

(g) In afară de aceasta, cercetătorul prezintă întotdeauna observaţiile sale cu privire la:

1. orice semne de obișnuință, dependenţă sau dificultate de dezobișnuire 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 și securitatea și eficacitatea combinaţiei.

(i)Omiterea totală sau parţială a datelor se explică. In cazul în care în timpul studiului se obţin rezultate neașteptate, se realizează alte teste toxicologice și 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 și a stabilirii unui dozaj pe termen lung.

5.2.1. Rapoartele studiilor biofarmaceutice

Se furnizează rapoartele studiilor biofarmaceutice, rapoartele studiilor comparative de biodisponibilitate și bioechivalenţă, rapoartele cu privire la corelaţia in vitro si in vivo si metodele bioanalitice și analitice.

In afară de aceasta, după caz, se realizează o evaluare a biodisponibilităţii, 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, și 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 și substanţelor active și ale studiilor care utilizează alte biomateriale umane.

5.2.3. Rapoartele studiilor de farmacocinetică la om

a) Se descriu următoarele caracteristici farmacocinetice:

• absorbţia (viteza și intensitatea);

• distribuţia;

• metabolismul;

• excreţia.

Se descriu aspectele clinice importante, care includ implicarea datelor cinetice în elaborarea schemei pentru administrarea medicamentului, în special pentru pacienţii cu risc, și diferenţele dintre om și 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 și extrinseci la variabilitatea relaţiei doză-răspuns farmacocinetic. Se furnizează rapoarte ale studiilor farmacocinetice și de toleranţă iniţială la subiecţii sănătoși și la pacienţi, rapoarte ale studiilor farmacocinetice care să evalueze efectele factorilor intrinseci și extrinseci și 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 farmacologice.

Se studiază interacţiunile farmacocinetice dintre substanţa activă și 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 și evoluţia acesteia de-a lungul timpului;

— justificarea dozelor și a condiţiilor de administrare;

— modul de acţiune, în cazul în care este posibil.

Se descrie acţiunea farmacodinamică care nu are legătură cu eficacitatea.

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 farmacologice.

Se studiază interacţiunile farmacodinamice dintre substanţa activă și alte produse sau substanţe medicamentoase.

5.2.5. Rapoartele studiilor de eficacitate și 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 și în raport cu un produs medicamentos bine stabilit și cu valoare terapeutică demonstrată; orice altă schemă se motivează. Tratamentul grupelor martor variază de la caz la caz și depinde, de asemenea, de considerente etice și 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 și testele oarbe.

2. Protocolul examenului clinic include o descriere amănunţită a metodelor statistice ce urmează să fie utilizate, numărul și motivele includerii pacienţilor (inclusiv o estimare a semnificaţiei studiului), importanţa acordată și 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 corespunzător.

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 și 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. Rapoartele studiilor clinice necontrolate, rapoartele analizelor datelor obţinute în cadrul mai multor studii și rapoartele altor studii clinice

Se furnizează rapoartele menţionate.

5.2.6. Rapoarte ale experienţei după punerea 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 și 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 și listele individuale ale pacienţilor

In cazul în care se furnizează în conformitate cu indicaţiile relevante publicate de către AMDM, foile de observaţie clinică și listele individuale ale pacienţilor se furnizează și se prezintă în aceeași ordine ca rapoartele studiilor clinice și se indexează după studiu.

PARTEA II

DOSARELE STANDARDIZATE PENTRU AUTORIZAŢIA DE PUNERE PE PIAȚĂ ŞI CERINŢELE SPECIFICE

Anumite produse medicamentoase prezintă caracteristici specifice de o asemenea natură încît toate cerinţele dosarului de cerere pentru autorizaţia de punere pe piață 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 și un grad acceptabil de securitate, se aplică regulile specifice prezentate în continuare.

Solicitantul prezintă modulele 1, 2 și 3 descrise în partea I a prezentei anexe.

Pentru modulele 4 și 5, se descriu, printr-o bibliografie științifică detaliată, caracteristicile non-clinice și clinice.

Pentru a demonstra utilizarea medicală bine stabilită, se aplică următoarele reguli specifice:

a) Factorii care trebuie luaţi în considerare pentru a stabili utilizarea medicală bine stabilită a componentelor produselor medicamentoase sunt:

• perioada în care s-a utilizat substanţa;

• aspectele cantitative ale utilizării substanţei;

• gradul de interes științific faţă de utilizarea substanţei (reflectat în literatura științifică de specialitate publicată) si

• coerenţa evaluărilor științifice.

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 și 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 și include sau face trimitere la o recenzie a literaturii de specialitate, luînd în considerare studiile realizate înainte și după punerea pe piaţă și literatura științifică publicată, referitoare la studii, sub formă de studii epidemiologice, în special studii epidemiologice comparative. Se comunică toată documentaţia, atît cea favorabilă cît și cea nefavorabilă.

In ceea ce privește dispoziţiile referitoare la „utilizarea bine stabilită", nu numai datele referitoare la teste și studii, dar și „trimiterea bibliografică" la alte surse de dovezi, serveşte drept o dovadă valabilă a securităţii și eficacităţii unui produs, în cazul în care o cerere explică și justifică utilizarea acestor surse de informaţie.

c)Se acordă o atenţie deosebită informaţiilor care lipsesc și se justifică posibilitatea demonstrării unui nivel acceptabil de securitate si/sau eficacitate, în lipsa anumitor studii.

d)Sumarele detaliate non-clinice și clinice explică relevanţa datelor prezentate, care se referă la un produs diferit de produsul prevăzut pentru punerea pe piaţă. Se stabileşte cazul în care produsul studiat se poate considera ca fiind similar cu produsul pentru care se va acorda autorizaţia de punere pe piață, în ciuda diferenţelor existente.

e)Solicitantul acordă o atenţie deosebită experienţei după punerea 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 și 3 din partea I a prezentei anexe, cu condiţia ca solicitantul să fi primit aprobarea deținătorului autorizaţiei originale de punere pe piață în vederea trimiterilor încrucisate la conţinutul modulelor 4 și 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 și 3 din partea I a prezentei anexe, împreună cu datele referitoare la biodisponibilitate și 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 și 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 pună pe piață, 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 și bioechivalenţei";

— o actualizare a literaturii de specialitate publicate, relevante pentru substanţă și 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 și 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 și 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 și 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 și 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 punere pe piață în RM, se prezintă în vederea obţinerii unei autorizaţii de punere pe piață 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 și 3 (date biologice, chimice și farmaceutice), completate cu date referitoare la bioechivalenţă și biodisponibilitate. Tipul și cantitatea datelor suplimentare (adică date toxicologice și alte date non-clinice și 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 și 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 și 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 și agenţii accidentali și 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 și 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 punere pe piață 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 și 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 și 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 PUNERE PE PIAŢĂ

Cererile mixte pentru autorizaţia de punere pe piață înseamnă dosare de cerere pentru autorizaţia de punere pe piață 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 și 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 și prin derogare de la dispoziţiile modulului 3, cerinţele din dosar menţionate în „Informaţiile referitoare la materialele de bază și 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) Principiile In sensul prezentei anexe:

— Dosar permanent pentru plasmă înseamnă o documentaţie autonomă, distinctă de dosarul pentru autorizaţia de punere pe piață, 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 și 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 punere pe piață sau de către deținătorul unei autorizaţii de punere pe piață. In cazurile în care solicitantul unei autorizaţii de punere pe piață sau deținătorul unei autorizaţii de punere pe piață diferă de deținătorul dosarului permanent pentru plasmă, dosarul permanent pentru plasmă se pune la dispoziţia solicitantului sau deținătorului autorizaţiei de punere pe piață în vederea transmiterii către Agenţie. In orice caz, solicitantul sau deținătorul autorizaţiei de punere pe piață îşi asumă integral răspunderea pentru produsul medicamentos în cauză.

— Orice dosar pentru autorizaţia de punere pe piață 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 și 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 și 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 și plasmei, inclusiv informaţiile privind soluţiile anticoagulante utilizate;

(iv)condiţiile de depozitare și 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, și centrele sau instituţiile de colectare și analiză a sîngelui/plasmei, pe de altă parte, care defineste condiţiile interacţiunii lor și 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 punere pe piață, inclusiv a produselor medicamentoase menţionate în Regulile de bună practică în Studiul Clinic (GCP – Good Clinical Practice)

c) Evaluarea și certificarea

(i) Pentru produsele medicamentoase încă neautorizate, solicitantul autorizaţiei de punere pe piață 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 și 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 și 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 punere pe piață 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 și 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 punere pe piață 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) Principicile

In sensul prezentei anexe:

— Dosar permanent pentru antigenul vaccinabil înseamnă o secţiune autonomă a unui dosar de cerere pentru autorizaţia de punere pe piață pentru un vaccin, care cuprinde toate informaţiile relevante de natură biologică, farmaceutică și 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 deținător al unei autorizaţii de punere pe piață.

— 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) Cuprins

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) Evaluarea și certificarea

— Pentru vaccinurile noi care conţin un antigen vaccinabil nou, solicitantul prezintă Agenţiei un dosar de cerere complet pentru autorizaţia de punere pe piață, 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 și 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 și 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 și a treia liniuţă de la prezenta literă (evaluare și certificare), în cazurile în care un dosar permanent pentru antigenul vaccinabil corespunde numai unui vaccin care face obiectul unei autorizaţii de punere pe piață 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 și tehnică a acestui dosar permanent pentru antigenul vaccinabil și 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 și a patra liniuţă, Agenţia care va acorda sau a acordat autorizaţia de punere pe piață 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 și izotopul radioactiv de dezintegrare.

b) Se furnizează detalii privind natura izotopului radioactiv, identitatea izotopului, posibilele impurităţi, purtătorul, utilizarea și activitatea specifică.

c) Materialele de bază includ materialele ţintă ale radiaţiei.

d)Se furnizează considerente cu privire la puritatea chimică/radio- chimică și la relaţia acesteia cu biodistribuţia.

e)Se descriu puritatea izotopului radioactiv, puritatea radiochimică și activitatea specifică.

f)Pentru generatori, sunt necesare detalii privind analiza izotopilor radioactivi iniţiali și de dezintegrare. Pentru eluaţi-generatori, se prezintă testele pentru izotopii radioactivi de bază și 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 și radioizotopice ale compusului marcat radioactiv. Se identifică și 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 și 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 și 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 și 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 și 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 punere pe piață 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 și documentele referitoare la materialele de bază, adică la toate materialele utilizate, inclusiv materiile prime și 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 și materiilor prime, precum și 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 și 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 și 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 și 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 și preparate pe bază de plante" se consideră echivalenţi cu termenii „produse medicamentoase pe bază de plante și 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 și autor), precum și chemotipul (după caz), părţile plantei, definiţia substanţei pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menţionate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

In ceea ce priveste nomenclatura preparatului pe bază de plante, se furnizează denumirea stiinţifică binomială a plantei (gen, specie, varietate și autor), precum și chemotipul (după caz), părţile plantei, definiţia preparatului pe bază de plante, celelalte denumiri (sinonimele menţionate în alte farmacopei) și codul laboratorului.

Pentru documentarea secţiunii structurii pentru substanţa(ele) pe bază de plante și 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 și absolută, formula moleculară și masa moleculară relativă) precum și altă(e) componentă(e).

Pentru documentarea secţiunii referitoare la producătorul substanţei pe bază de plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui furnizor, inclusiv a contractanţilor, și fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociată cu procesul de producţie/colectare și testare.

Pentru documentarea secţiunii referitoare la producătorul preparatului pe bază de plante, se furnizează numele, adresa și responsabilitatea fiecărui producător, inclusiv a contractanţilor, și fiecare loc de producţie propus sau instalaţie asociată cu procesul de producţie și testare a preparatului pe bază de plante, după caz.

In ceea ce priveste descrierea procesului de fabricaţie și a controalelor procesului pentru substanţa pe bază de plante, se furnizează informaţii care descriu producţia plantelor și colectarea plan¬telor, inclusiv sursa geografică a plantei medicinale și a culturii, condiţiile de recoltare, uscare și depozitare.

In ceea ce priveste descrierea procesului de fabricaţiei și 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 și reactivii, etapele de purificare și standardizarea.

In ceea ce priveste procesul de fabricaţie, se furnizează un sumar succint în care se descrie realizarea substanţei(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz, luîndu-se în considerare calea de administrare și utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării compoziţiei fito-chimice a substanţei(lor) pe bază de plante și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz, utilizate în datele bibliografice coroboratoare cu substanţa(ele) pe bază de plante și 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 și 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 și a altor caracteristici ale preparatului pe bază de plante, se furnizează informaţii cu privire la caracterizarea fito- și fizico-chimică si, în cazul în care este necesar, la activitatea biologică.

Se furnizează specificaţiile pentru substanţa(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz.

Se furnizează procedurile analitice utilizate pentru analiza substanţei(lor) pe bază de plante și 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 și a preparatului(elor) pe bază de plante, după caz.

In ceea ce priveste analizele loturilor, se furnizează descrierea loturilor și rezultatele analizelor loturilor pentru substanţa(ele) pe bază de plante și preparatul(ele) pe bază de plante, după caz, inclusiv cele pentru substanţele farmacopeice.

Se justifică specificaţiile pentru substanţa(ele) pe bază de plante și 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 și 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 și utilizarea propuse. Se analizează, după caz, rezultatele comparării dintre compoziţia fito-chimică a produselor utilizată în datele bibliografice coroboratoare și 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 și non-clinice motivele pentru care nu este posibil să se furnizeze informaţiile complete și 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 punere pe piață a unui produs medicamentos orfan invocă dispoziţiile articolului 10 alineatul (1) litera (a) punctul (ii) și ale părţii II-1 a prezentei anexe (utilizarea medicală bine stabilită), utilizarea sistematică și 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 și 5) descrise în partea I a prezentei anexe.

Se aplică cerinţele tehnice pentru modulele 3, 4 și 5 privind medicamentele biologice descrise în partea I a prezentei anexe. Cerinţele specifice privind medicamentele pentru terapii avansate descrise în secţiunile 3, 4 și 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 și 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 și nonclinice de calitate care trebuie incluse în cererea de autorizare de punere pe piaţă, în conformitate cu orientările stiinţifice privind calitatea, siguranţa și eficacitatea medicamentelor menţionate la punctul 4 din „Introducere și 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 și 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 și modul de administrare sau utilizare.

De asemenea, analiza riscurilor ia în considerare datele clinice și 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 și descrisă, după caz, în modulul 2. In această situaţie, se descrie metodologia urmată, natura riscurilor identificate și implicaţiile abordării în funcţie de riscuri pentru programul de dezvoltare și evaluare și 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. și 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 și 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 și 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 deținătorul autorizaţiei de punere pe piaţă intenţionează să îl instituie și să îl menţină pentru a asigura trasabilitatea produsului individual și a materiilor prime și 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 și 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 și 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 și a băncii de celule master a liniei celulare de împachetare.

3.2.1.4.In cazul produselor formate din plasmide, vectori nevirali și 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 și 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 și 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 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și 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 și 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 și tipuri de celule, dependenţa de ciclul celular a microorganismului sau virusului, patogenitatea și caracteristicile tulpinii parentale.

c) Impurităţile aferente procesului și 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 și după modificarea genetică, precum și înainte și după orice proceduri ulterioare de congelare/depozitare.

Pentru celulele modificate genetic, pe lîngă cerinţele specifice medica¬mentelor pentru terapie genică, se aplică și cerinţele de calitate privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obţinute prin inginerie tisulară (a se vedea secţiunea 3.3).

3.3. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară somatică și produsele obţinute prin inginerie tisulară

3.3.1. Introducere: produs finit, substanţă activă și materiale iniţiale

Medicamentul finit este format din substanţa activă preparată în recipientul său primar pentru utilizarea medicală specifică și 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 și 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) și 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 și 3.2.2 din partea I a prezentei anexe, se aplică și următoarele cerinţe:

3.3.2.1. Materiale iniţiale

(a) se furnizează informaţii sintetice cu privire la donarea, obţinerea și testarea de ţesuturi și celule umane utilizate ca materiale iniţiale și produse în conformitate cu reglementările naţionale privind stabilirea standardelor de calitate și 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 și măsurile de asigurare a trasabilităţii

c)Potenţiala variabilitate introdusă prin ţesuturile și celulele umane sau animale reprezintă drept parte din validarea procesului de fabricaţie, caracterizarea substanţei active și a produsului finit, dezvoltarea de analize, stabilirea specificaţiilor și 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 și monitorizare a infecţiilor la animalele sursă/donatoare, testarea animalelor pentru depistarea agenţilor infecţiosi, incluzînd microorganisme și virusi cu transmitere verticală, și 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 și o caracterizare a animalului transgenic.

f)Pentru modificarea genetică a celulelor, se aplică cerinţele tehnice prevăzute la secţiunea 3.2.

g)Se descrie și 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 și 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 și proceselor, integritatea funcţională a celulelor pe toată durata procesului de fabricaţie și a transportului pînă în momentul aplicării sau administrării și 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 și integrităţii combinaţiei.

3.3.2.3. Caracterizare și 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 și contaminanţi celulari accidentali), viabilităţii, potenţei, cariologiei, oncogenicităţii și 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 și procesului, precum și 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 și 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 și 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 și excipienţi.

3.3.2.5.Studii de dezvoltare

Descrierea programului de dezvoltare se refere la alegerea materialelor și proceselor. In special, se discută integritatea populaţiei de celule, astfel cum apar în formula finală.

3.3.2.6.Materiale de referinţă

Se documentează și se caracterizează un standard de referinţă, relevant și 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 și a performanţelor produsului, precum și o descriere a metodelor de concepere a produsului.

Se descriu interacţiunea și compatibilitatea dintre gene, celule si/sau ţesuturi și 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 și 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 și funcţia prevăzută a dispozitivului medical sau a dispozitivului medical implantabil activ și 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 și 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 și toxicologică a medicamentelor să nu fie întotdeauna adecvate, din cauza proprietăţilor structurale și biologice unice și diverse ale medicamentelor pentru terapii avansate. Cerinţele tehnice de la secţiunile 4.1, 4.2 și 4.3 explică modul în care se aplică cerinţele menţionate în partea I din prezenta anexă medicamentelor pentru terapii avansate. Acolo unde este cazul și în funcţie de specificul medicamentelor pentru terapii avansate, au fost stabilite cerinţe suplimentare.

Motivaţia dezvoltării nonclinice și criteriile utilizate la alegerea speciilor și modelelor relevante (in vitro și 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 și imunotoxicitate.

Pe lîngă cerinţele prevăzute în partea I, se furnizează și informaţii cu privire la siguranţa, conformitatea și biocompatibilitatea tuturor componentelor structurale (cum ar fi matrice, scheme și dispozitive) și a oricăror substanţe suplimentare (de exemplu, produse celulare, biomolecule, biomateriale și substanţe chimice) prezente în produsul finit. Se ţine cont de proprietăţile fizice, mecanice, chimice și 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 și 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 și duratei funcţionalităţii și activităţii în celulele și 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 și 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 și 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 și 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 și 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 și 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 și de dezvoltare: se furnizează studii privind efectele asupra fertilităţii și asupra funcţiei generale de reproducere. Se prezintă studii de toxicitate embriofetală și perinatală și 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 și imunotoxicitate: se studiază potenţialele efecte imunogene și imunotoxice.

4.3. Cerinţe specifice privind medicamentele pentru terapie celulară

somatică și 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 și produsele obţinute prin inginerie tisulară care produc în mod sistematic biomolecule active se iau în vedere distribuţia, durata și 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 și 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 și 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 și 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 și măsurile luate pentru a reduce aceste riscuri.

5.1.5.Selectarea dozei și 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 și eficacităţii.

5.1.8. In cazul medicamentelor combinate pentru terapii avansate, studiile de siguranţă și eficacitate se concep și 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 și 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 și 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 și volumul de expresie) al acestor molecule, dacă este realizabil.

5.3.2.Biodistribuţia, persistenţa și grefarea pe termen lung a componentelor medicamentelor pentru terapie celulară somatică

Biodistribuţia, persistenţa și 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.